

La maladie de Bourneville

(Essai Nosographique)

THESE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 27 juillet 1942

PAR

ROBERT BLACHÉ

né le 22 janvier 1917 à Paris

MÉDECIN AUXILIAIRE DE LA MARINE

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE BORDEAUX

DIPLOMÉ D'HYGIÈNE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

MÉDAILLE MILITAIRE — CROIX DE GUERRE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

*Examineurs
de la Thèse*

MM. MARGAROT, *professeur, président.*

EUZIÈRE, *professeur.*

GUIBAL, *agrégé.*

P. RIMBAUD, *agrégé.*

Assesseurs

IMPRIMERIE DE LA PRESSE

3, Rue Jardin-Martel, 3

MONTPELLIER

1942

LA MALADIE DE BOURNEVILLE
(ESSAI NOSOGRAPHIQUE)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

La maladie de Bourneville

(Essai Nosographique)

THESE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 27 juillet 1942

PAR

ROBERT BLACHÉ

né le 22 janvier 1917 à Paris

MÉDECIN AUXILIAIRE DE LA MARINE

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE BORDEAUX

DIPLÔMÉ D'HYGIÈNE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

MÉDAILLE MILITAIRE — CROIX DE GUERRE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

<i>Examineurs de la Thèse</i>	MM. MARGAROT, <i>professeur, président.</i>	
	EUZIÈRE, <i>professeur.</i>	<i>Assesseurs</i>
	GUIBAL, <i>agrégé.</i>	
	P. RIMBAUD, <i>agrégé.</i>	

IMPRIMERIE DE LA PRESSE
3, Rue Jardin-Martel, 3
MONTPELLIER

1942

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Chaires:

Anatomie	
Histologie	
Physiologie	
Chimie biologique médicale et toxicologie	
Physique médicale	
Anatomie pathologique et médecine expérimentale	
Microbiologie	
Pathologie et thérapeutique générales	
Thérapeutique et matière médicale	
Hydrologie thérapeutique et climatologie	
Hygiène	
Médecine légale et médecine sociale	
Pathologie médicale et clinique propédeutique	
Clinique médicale	
Clinique chirurgicale	
Clinique obstétricale	
Clinique des maladies mentales et nerveuses..	
Clin. des malad. des enfants et hyg. du 1 ^{er} âge	
Clinique de dermato-syphiligraphie	
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie..	
Clinique des maladies des voies urinaires.....	
Clinique gynécologique	
Clinique ophthalmologique	
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale.	

MM.

J. DELMAS.
TURCHINI.
HEDON.
CRISTOL.
PECH.
BAUMEL.
LISBONNE.
PAGES.
JANBON.
PUECH.
CARRIEU.
VIDAL.
BOULET.
L. RIMBAUD.
GIRAUD, doyen.
MASSABUAU, ass.
RICHE.
P. DELMAS.
EUZIERE, doyen hon.
BOUDET.
MARGAROT.
ETIENNE.
JEANBRAU.
LAPEYRE.
DEJEAN.
TERRACOL.

Charges de cours:

Anatomie	
Histologie	
Radiologie	
Propédeutique chirurgicale	

LAUX.
GRANEL.
LAMARQUE.
AIMES.

Professeurs honoraires

MM. TEDENAT, FORGUE, ESTOR, BERTIN-SANS, CABANNES,
GALAVIEILLE, VIRES, BOSCH, VILLARD, GRYNFELT.

Chargés d'enseignements complémentaires

	MM.
Chimie	MONNIER, agrégé.
Microbiologie ..	CARRERE, agrégé.
Hist. nat. méd.	HARANT, agrégé.
Pharmacologie ..	HARANT, agrégé.
Pathologie méd.	BOUCOMONT, agr.
—	BERT, agrégé.
Propédeut. méd.	P. RIMBAUD, agr.
Clinique interne.	PUECH, professeur.
Clin. des mal. contagieuses. .	JANBON, profes.

	MM.
Clinique de la tuberculose ..	VIDAL, professeur.
Pathologie chir..	MOURGUE.
—	MOLINES, agr.
—	TRUC, agrégé.
Chir. expérim. .	GUIBAL, agrégé.
Médecine opér. .	ROUX, agrégé.
Accouchements .	CADERAS
—	DE KERLEAU, agr.
Stomatologie ..	N...

Agrégés en exercice

	MM.
Médecine	P. RIMBAUD.
—	BOUCOMONT.
—	BERT.
—	LAFON, ch. d'agr.
Chimie	MONNIER.
Bactériologie ..	CARRERE.
Hist. nat. méd.	HARANT.

	MM.
Chirurgie	MOURGUE.
—	MOLINES.
—	GUIBAL.
—	ROUX.
Urologie	TRUC.
Accouchements .	CADERAS
—	DE KERLEAU.

Examineurs de la thèse

MM. MARGAROT, prof., présid.
EUZIERE, professeur.

MM. GUIBAL, agrégé.
P. RIMBAUD, agrégé.



A MON PERE ET A MA MERÉ

*Au terme de ces longues années
d'études, je voudrais les remercier
pour tout ce qu'ils ont été et seront
toujours pour moi, et les assurer de
mon profond amour.*

A MA FEMME

A MA FILLE

A LA MEMOIRE DE MON BEAU-FRERE

A MA FAMILLE

A MES AMIS ET A MES CAMARADES DE GUERRE

A MES CAMARADES DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

A MES MAITRES
DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A MES MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX DE MONTPELLIER

A MES JUGES

A MONSIEUR LE MEDECIN GENERAL SOLCARD
ASSOCIE NATIONAL DE L'ACADEMIE DE CHIRURGIE
DIRECTEUR DE L'ECOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTE
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
OFFICIER DE LA LEGION D'HONNEUR, CROIX DE GUERRE

A MONSIEUR LE MEDECIN EN CHEF VARACHE
SOUS-DIRECTEUR DE L'ECOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTE
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
OFFICIER DE LA LEGION D'HONNEUR
MEDAILLE MILITAIRE, CROIX DE GUERRE

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARGAROT

PROFESSEUR DE CLINIQUE DERMATOLOGIQUE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*auprès duquel nous avons toujours
trouvé un bienveillant accueil, et qui
n'a cessé de nous instruire dans un do-
maine captivant. Nous le remercions
de nous avoir inspiré le sujet de cette
thèse et de nous avoir fait l'honneur
d'en accepter la présidence,*

AU DOCTEUR NG DUC

*Nous le remercions encore ici d'avoir
bien voulu nous aider de ses conseils.*

LA MALADIE DE BOURNEVILLE

(ESSAI NOSOGRAPHIQUE)

INTRODUCTION

M. le Professeur Margarot nous a donné l'idée et le schéma général de cette thèse, à propos d'un malade de son service de dermatologie, atteint de sclérose tubéreuse de Bourneville, dont nous publions l'observation, ainsi qu'un autre cas du service de M. le Professeur Euzières.

Dans une première partie, nous rappellerons rapidement ce qu'est la maladie de Bourneville et ses différentes manifestations. Dans une deuxième partie, nous ferons quelques remarques, à propos de nos deux observations, et pour terminer, nous montrerons comment il est possible de classer un certain nombre de grands syndromes congénitaux, qui sont basés sur les anomalies de développement des différents feuilletts embryonnaires qui paraissent les engendrer, en nous appuyant sur des arguments d'ordre clinique et anatomo-pathologiques, et en mettant au premier rang le fait que ces maladies sont à hérédité identique et qu'elles paraissent aussi familiales.

Ce sont des questions qui ont déjà été étudiées par de nombreux auteurs de l'Ecole montpelliéraine (Margarot, Giraud, Bert et Viallefont), et nous nous rapporterons fréquemment à leurs travaux. L'étude de cette maladie touche au problème de la pathologie constitutionnelle qui est loin

d'être complètement résolu. Embryologiquement, l'atteinte porte sur les trois feuillets avec parfois une systématisation plus ou moins métamérique ou répondant à l'innervation sympathique. Quant au fait que le mésenchyme participe à la formation du syndrome, il faut le noter car il est variable et donnera suivant les cas des formes frustes, ce qui, nous le verrons, est très important.

DEFINITION

La maladie de Bourneville est une affection caractérisée anatomiquement par des nodosités tubéreuses faisant saillies sur l'écorce cérébrale et dans les ventricules latéraux, cliniquement par une déficience mentale plus ou moins importante, des crises d'épilepsie, des signes oculaires, des troubles neurologiques variables, par des altérations morphologiques, du segment cutané, et par son évolution, ou fatale dans un délai plus ou moins long, ou compatible avec une survie quasi indéfinie.

APERÇU HISTORIQUE

Il n'est pas dans nos intentions de reprendre entièrement et en détail l'histoire de cette affection.

Le premier cas, décrit par Recklinghausen, date de 1863, mais c'est Bourneville qui isole complètement cette entité pathologique dans une série de publications s'étendant de 1880 à 1890, en collaboration pour certaines avec Brissaud. Il lui donne le nom de sclérose tubéreuse. Des études histologiques du cerveau plus détaillées, sont faites dans les années suivantes par Bruckner, Pellizzi, Perusini, de Mon-

tet, Campbell et Vogt. En 1904, Alzheimer pose la question de la nature anatomique de la sclérose ; imagine une théorie mixte dysembryo-néoplasique par opposition avec Bourneville qui pensait à une encéphalite fœtale, et dès ce moment trouve des rapports avec la maladie de Recklinghausen.

Pendant cette période qui s'étend de 1880 à 1890, les dermatologistes de leurs côtés, décrivent des lésions cutanées de types différents.

En 1885, Balzer et Ménétrier publient un cas d'adénome sébacé de la face; puis un second cas en 1886 avec Grandhomme. En 1890 Pringle décrit à son tour des lésions cutanées survenant chez des sujets présentant un certain retard intellectuel. En 1895, Hallopeau et Leredde publient un cas où se trouvent associés les lésions cutanées et les désordres épileptiques. C'est alors que peu à peu, à la suite de Bidet dans sa thèse, les auteurs songent à réunir sous un même nom les lésions de la peau et les troubles encéphaliques (Scarpattetti, Gavazzeni, Ugolotti, Dobson, Sachs, Sailer, Jacobus).

Plus tard encore, les observations de Schuster et de Berg affirmeront à nouveau l'association de l'adénome sébacé à la sclérose tubéreuse, ainsi que divers autres troubles cutanés.

Les conceptions se suivent. En 1912, Orzechowski et Nowicki émettent la théorie d'une neurinomatose centrale et périphérique. D'importantes contributions à l'étude de cette maladie sont fournies par Bielchowsky et ses élèves vers 1913. Pourtant, certains auteurs, tels Nieuwenhuys se refusent encore à admettre une parenté quelconque entre les altérations cutanées et les modifications gliales. La guerre survient qui met un terme aux recherches. Mais, dès 1918, Babonneix reprend l'étude dans un important article.

En 1921, Van Der Hoeve crée le terme de phakomatose et décrit les lésions du fond d'œil qu'il retrouve dans un certain nombre de ses cas ; lésions qui, pour lui, sont symptomatiques ; d'autre part, Berg met en évidence l'existence de cas familiaux. C'est la période d'analyses et de découvertes. Chaque auteur proposant un nom nouveau en rapport avec ses découvertes personnelles. On reparle de la valeur de l'association idiotie-épilepsie, puis du caractère familial (Wan Bouwdijk-Bastiaanse, 1922, Kœnen, 1931), des rapports entre Bourneville et Recklinghausen (Jassens, 1927), et des adénomes sébacés avec ces deux maladies.

La pathogénie d'autre part, sollicite les chercheurs : Bielchowsky défend la théorie néoplasique, alors que Vogt et Schob pensent à un processus néodysplasique. A partir de 1933, on entre dans une période de synthèse, on en vient à la conception d'une maladie de système avec Ley, Borresmann, Dickmans, Van Bogaert. En 1935, un important article de Roger et Alliez, permet de faire le point et de circonscrire à peu près exactement les caractères de la sclérose tubéreuse de Bourneville. C'est à ce terme que nous nous en tiendrons, le mot « Epiloya » de Sherlock, ou celui de phakomatose ne paraissant pas s'adapter aux formes incomplètes alors que la « sclérose tubéreuse » est certainement le caractère le plus constant dans les formes les plus graves comme dans les formes frustes de la maladie de Bourneville.

SYMPTOMATOLOGIE

Nous prendrons comme type de description une forme classique possédant toutes les différentes localisations et les manifestations cliniques diverses.

Les formes les plus précoces sont les plus rapides d'évolution, amenant la mort très rapidement. Dans les formes classiques, les signes apparaissent dans le très jeune âge ou l'enfance, et ce qui apparaît comme caractéristique est le temps de développement de ces enfants : ils ont de la peine à s'asseoir, se lever, marcher, et leur langage, ou bien reste très retardé, ou bien n'apparaît jamais. A partir de trois ans, la déficience mentale apparaît nettement. L'évolution se fait progressivement, le malade présente de petits troubles de caractère, et lorsque la puberté survient, il semble que l'évolution se précipite. La mort peut survenir entre 10 et 20 ans par complication pulmonaire ou épilepsie. Mais l'aspect clinique varie énormément et dans les cas où les adénomes sébacés sont au premier plan, les caractères neuro-psychiâtriques peuvent n'avoir rien de caractéristique et être très lentement progressifs ; dans ces cas, l'existence des malades n'est pas abrégée et ils peuvent conserver une vie sociale.

I. MANIFESTATIONS NERVEUSES

Ce sont elles qui ont été étudiées les premières par Bourneville, bien avant les manifestations cutanées. Sous ce titre, nous étudierons les troubles neurologiques et les troubles psychiques si importants et relativement très fréquents. Ces stigmates peuvent être plus ou moins intenses, depuis le petit déficit psychique, ou l'équivalent d'épilepsie jusqu'à l'idiotie complète ou la crise d'épilepsie caractérisée et à fréquence rapide. L'évolution de ces troubles se fait de façon très variable. Manca et Scarzella ont relaté des cas de forme insoupçonnable cliniquement, découverte d'autopsie; des équivalents divers tels que: mouvements choréiques (Pellizzi), accès de tics (Sallaam), ou encore des formes avec psychisme normal ou légèrement déficient (notre malade était dans ce cas).

A) *Manifestations psychiques :*

Dès l'abord, on est frappé dans les formes classiques, par l'aspect du malade. L'examen révèle toujours d'autres anomalies. On observe surtout un déficit intellectuel, une instabilité de caractère, le malade passant de la colère à la joie (Howard), des psychoses. Pour Critchley, il y a toujours combinaison d'une déficience intellectuelle à une forme primitive de psychose, la déficience étant le plus souvent l'imbécillité ou l'idiotie et la forme de la psychose

se rapprochant du type primitif de la schizophrénie catatonique, avec des variations dépendant du terrain, mais l'intrication est telle que bien souvent, il est impossible de faire la part de chacun.

Toujours avec Critchley et Earl nous diviserons les malades en deux groupes :

1° *Groupe supérieur :*

Les sujets de ce groupe sont relativement intelligents; dans l'enfance, les signes de déficience apparaissant tôt, mais les enfants arrivent tout de même à suivre tant bien que mal leur classe. Ils ont souvent des crises de larmes, jouent avec leurs doigts, parviennent à lire et à écrire, sont joyeux et affectueux. C'est vers 5 ans qu'apparaît la psychose. Ils deviennent préoccupés, prennent un air absent et vague. A la puberté, les troubles vont s'accroître de telle façon parfois que les malades passeront dans le groupe inférieur. Un certain degré de dissociation s'installe, avec changement de personnalité. Les sujets deviennent silencieux, solitaires, pouvant aussi être dangereux pour les autres. Le degré de catatonie varie, la rigidité peut apparaître, accompagnée de demi-stupeur ou de stupeur négativiste suivant les cas, pouvant durer jusqu'à la mort. La tendance au jeu des doigts, qui existait au début, persiste, les malades sont assis sans parler, les doigts croisés sur leurs genoux, remuant lentement. Il est impossible de connaître le contenu de leur psychose étant donné leur retard intellectuel.

2° *Groupe inférieur :*

Leur développement mental est plus tardif et moins complet. La parole est nulle ou presque, mais ces enfants ne sont pas silencieux, ils produisent des sons comme les ani-

maux et arrivent ainsi à faire part de leurs sensations et de leur désirs. Ils sont beaucoup moins violents et ont par contre des crises de larmes et de cris irraisonnés plus fréquemment. Ils ont aussi des mouvements très bizarres consistant en attitudes stéréotypées complexes. La dissociation est profonde ; ces malades paraissent inconscients de leur entourage ; ils ne s'intéressent pas à leur nourriture et maigrissent. La rigidité catatonique est constante et importante. Dans les cas les plus complets, il y a une apathie complète avec marche impossible, on ne peut naturellement dire ce qui ressort de la dissociation et de la démence.

B) *Manifestations neurologiques :*

1° *Crises d'épilepsie* très fréquentes : on les retrouve dans la plupart des cas ; on décrit tous les types d'attaque depuis le grand mal jusqu'au petit mal et de nombreuses équivalences, comme nous l'avons déjà dit. De même la fréquence et la périodicité de ces crises est très variable, certains malades ayant de 10 à 12 attaques par jour, d'autres de une à deux par an. De longues périodes de rémissions peuvent apparaître brusquement sans raison connue.

Le type Bravais-Jacksonien est beaucoup plus rarement rencontré : les crises apparaissent dans la petite enfance, dès les premiers jours parfois (Hartdegen, Globus, Selinsky), augmentant à la puberté comme il est habituel. Des prodromes caractéristiques (état mélancolique) permettent parfois aux parents de prévoir la crise.

2°) *Paralysie*: des cas d'hémiplégie ont été signalés par Earl Van Bogaert ou encore des manifestations choréo-athétosiques.

3°) *Signes cérébelleux*: très rarement, on voit une asso-

ciation de symptômes cérébelleux aux signes de sclérose tubéreuse.

4° *Système moteur* : l'examen est habituellement négatif. On note parfois une légère parésie sans amyotrophie, les troubles du tonus sont cependant assez fréquents, le tonus étant soit diminué, soit augmenté. Dans l'ensemble, il existe peu de signes neurologiques en dehors des crises d'épilepsie et des troubles psychiques que nous venons d'étudier ; pourtant, il faut noter un syndrome qui peut se surajouter au tableau classique.

Hypertension intra-cranienne :

Deux cas publiés l'un par Roger et Mattei (1923), et l'autre par Guillain et Lagrange en 1934, rapportent deux cas de sclérose tubéreuse avec un syndrome d'hypertension intra-cranienne. De même le malade cité par Caron dans sa thèse. Ces auteurs pensent que ce syndrome d'hypertension est dû à la présence d'une néo-formation simplement néoplasique, ou plutôt d'une tumeur neuro-fibromateuse centrale associée, bien qu'en règle, les signes de localisation soient assez diffus, c'est assez dire le polymorphisme symptomatologique de cette affection.

C) Anatomie pathologique :

Reprenons l'opinion émise par Globus en 1932, disant qu'il existe une proche parenté entre les différentes sortes de spongioblastomes et les neurinomes de la sclérose tubéreuse et les neuro-fibromes de la maladie de Recklinghausen. Toutes ces affections sont apparemment dues à une différenciation déséquilibrée des éléments constitutifs du système nerveux, et ne sont que des types divergents d'un même processus que l'on pourrait désigner sous le nom de « neuro-spongioblastose disséminée ». Caron divise les

lésions cérébrales un peu artificiellement en : formes avec gliomes, formes avec spongioblastomes et formes avec neurinomes. En effet, histologiquement, il est souvent impossible de préciser s'il s'agit de glioblastose ou de neuroblastose.

1^{er} Cerveau : il est assez fréquent de ne rien trouver d'anormal ni dans le crâne ni dans les méninges. Le poids et le volume de l'encéphale peuvent légèrement diminuer. Certains auteurs ont parfois noté des dispositions anormales des circonvolutions secondaires.

Les lésions caractéristiques sont des surfaces blanches légèrement surélevées (Critchley), disposées semble-t-il sans systématisation sur les circonvolutions ; elles ont des surfaces variables de 1 à 3 centimètres carrés, leur nombre va de 2 à 30 environ, elles peuvent se situer aussi bien sur une seule circonvolution que chevaucher sur plusieurs, et gagner en profondeur, bien qu'à la vue, on puisse nettement les distinguer par leur teinte blanche ; c'est encore au toucher qu'on les perçoit le mieux. Elles ont une consistance molle.

Pellizzi distingue deux variétés : les premières douces et peu saillantes, sont parallèles aux circonvolutions : les secondes au contraire, plus rugueuses et parfois ombiliquées, s'étendent sur plusieurs circonvolutions. A la coupe, la distinction entre la substance blanche et grise est impossible. Les zones de sclérose peuvent parfois dégénérer en leur centre, formant de petits kystes. On note parfois la présence de zones calcifiées, dont nous reparlerons tout à l'heure, qui crissent sous le couteau. Les hémisphères cérébraux sont le plus souvent atteints ; mais Bruckner et Vogt ont décrit les lésions du cervelet.

Geitlin du bulbe, et Pérugini de la moelle.

Dans les parois des ventricules, on peut noter de petites tumeurs ressemblant à des gouttes de cire de bougies.

2^e Microscopiquement, les observations rapportant les lésions histologiques sont innombrables, toutes offrent le même caractère d'anarchie architecturale de l'écorce cérébrale. Là encore, le passage entre la substance grise et la substance blanche se fait progressivement (Babonneix, Gavazzeni, Hartdegen, Scarpatetti, Ugolotti, et surtout Bielchowsky, Pellizzi et Vogt).

Les îlots sont formés par un tissu névroglie extrêmement dense à la constitution duquel concourent surtout d'abondantes et volumineuses fibrilles. Au milieu de ces bouquets, de ces touffes névroglie, on aperçoit quelques éléments nerveux mal venus, des vaisseaux atteints de dégénérescence hyaline.

Dans les hétérotopies se voient des éléments cellulaires singuliers, de dimension gigantesque, isolés ou groupés en amas souvent situés au voisinage d'un vaisseau à paroi hyaline. Les uns possèdent des neuro-fibrilles et bien qu'on ne décèle dans leur protoplasma ni corps chromatophiles ni lipochromes, ressemblent surtout avec leurs noyaux contenant plusieurs nucléoles, à des cellules nerveuses ; tandis que les autres rappellent les cellules névroglie (Bielchowsky) ; ceux-ci comme ceux-là, doivent être considérés comme des éléments embryonnaires : neuro et spongioblastes. On trouve d'ailleurs sur une même préparation tous les intermédiaires entre ces éléments et les cellules adultes (Vogt).

Jamais îlots ou nodules ne présentent la moindre trace d'un processus inflammatoire. Jamais ils ne subissent la dégénérescence néoplasique (Babonneix) ; par contre, on trouve dans la zone qui les sépare des parties saines (Pellizzi), des lésions indiquant un trouble profond de l'archi-

tectonic : absence des grandes cellules pyramidales, fusion des différentes couches de Meynert ; raréfaction des fibres à myéline. Dans les noyaux gris centraux, on observe d'une manière diffuse, des hétéromorphies cellulaires isolées (Bielchowsky, Pellizzi, Vogt). Au niveau de certains nodules du cervelet, on observe une atrophie lamellaire caractérisée par la disparition des éléments de Purkinje, le dédoublement de la couche granuleuse et la présence de **cellules de neuroglie normale**.

Les tumeurs sous épendymaires se composent de cellules de neuroglie plasmatique et fibrillaire souvent de taille considérable, où Bielchowsky distingue trois types : un type plasmatique à noyau géant, un type fusiforme agglutiné en bandes ou en stries, ou un type d'astrocytes monstrueux. Les nodules para-ventriculaires n'ont pas toujours de limites précises. Ils peuvent s'insérer directement sous le revêtement épendymaire et se prolonger dans le tissu de la couche optique par des insertions fibrillaires (Van Bogaert). Par place, la prolifération gliomateuse est localisée et prend une telle importance qu'on a une tumeur bien individualisée et nette. Ce sont là les formes avec gliomes de Caron. Dans le cas où les tumeurs prennent trop d'importance, il peut apparaître un syndrome d'hypertension intra-cranienne (Caron).

D) *Calcifications intra-craniennes :*

Nous les rattachons aux lésions nerveuses ; le plus souvent, elles sont de constatation nécropsique (Schuster, Kaufmann, Manca et Scarzella), parfois visibles à la radiographie (Cornil et Kissel, Lhermitte), elles sont suffisamment démonstratives pour étayer un diagnostic de maladie de Bourneville. De la taille d'une noisette ou d'une amande, circonscrites, arrondies ou en haltères ou au contraire,

monstrueuses par juxtaposition de plusieurs éléments en plus ou moins grand nombre, se localisant dans toutes les régions de l'encéphale, elles paraissent assez souvent être para-ventriculaires et c'est pourquoi l'encéphalographie permet de les localiser et de les délimiter (Kveim). Ces formations proviennent de la calcification d'un gliome développé dans la région para ou juxta-ventriculaire. Leur évolution est extrêmement lente, leur découverte radiologique permet de poser un diagnostic de maladie de Bourneville.

II. MANIFESTATIONS VISCERALES

Elles sont aussi multiples que fréquentes, mais bien souvent ne sont qu'une découverte d'autopsie, ces lésions restant absolument silencieuses cliniquement. Pourtant (Vogt, Schuster), ces observations décrivent des troubles cliniques caractéristiques. Tous les organes sont atteints. Par ordre de fréquence décroissante : le cœur, les reins, l'estomac, le duodénum, les os, les glandes endocrines (surrénale, thyroïde, testicule). Nous ajouterons à ce groupe un certain nombre de manifestations congénitales, malformations diverses de tous les systèmes, décrites par un peu tous les auteurs.

Tumeurs rénales :

Pour Earl, on trouve ces tumeurs dans 80 p. 100 des cas. Dans un cas d'Hyman, une néphrectomie fut nécessaire par suite du développement important d'un énorme hyper-

néphrome nécrosé. Dans l'ensemble, on ne peut faire une description clinique. Les tumeurs dont la grosseur va d'une tête d'épingle à celle d'une orange, ont été décrites par Bourneville dans sa première observation : « A la surface du rein droit, trois masses blanchâtres mamelonnées, dures, formant une saillie de 3 à 5 mm. ; l'une a le volume d'une noisette, l'autre d'une noix. On trouve de plus une quinzaine de petits noyaux disséminés sur les deux faces du rein et non saillants. A la coupe, ces masses ont l'aspect de tissu cancéreux. Le rein gauche offre des lésions semblables, mais en moins grande quantité.

Sailer, Babonneix, Bielchowsky décrivent aussi des tumeurs rénales de ce genre. En fait, ces nodules sont le plus souvent sous-corticaux, non capsulés, mais bien nettement délimités. Bien que ne donnant presque jamais de métastases, il est des cas où ces tumeurs ont pris tout à coup un caractère de malignité indiscutable.

Cliniquement, ou bien aucune manifestation ne nous signale la présence de ces tumeurs, ou bien des hématuries (Vogt) ou de l'albuminurie (Schuster), indiquent un trouble de fonctionnement ; ou encore (Berg), une tumeur rendant nécessaire une intervention chirurgicale.

Histologiquement, les aspects sont variables suivant les cas ; le plus souvent ces tumeurs sont d'un type embryonnaire mixte, on a décrit des angiomes, des lipomes, des myxomes, des myoliposarcomes, des hypernéphromes, des tumeurs de type sarcomateux mixte primitif. Ces tumeurs sont certainement développées à partir de restes embryonnaires inclus dans des organes où ils ne devraient pas être.

Tumeurs et malformations cardiaques :

Observées par de nombreux auteurs (Cesaris, Demel, Ugoloti, Abricosof, Hornowsky, Rudzki, O' Flynn, Mackay, Raso), on peut les soupçonner à la suite de troubles divers, soit cliniques, soit électro-cardiographiques (Howard, Fabing). Dans la littérature, nous retrouverons 42 cas de Rhabdomyomes. Elles apparaissent comme des tumeurs de formes arrondies, de teinte grise, soit comprises dans le muscle, soit faisant saillies dans les cavités ventriculaires. Le siège le plus commun étant la paroi antérieure en dessous de l'endocarde. L'évolution n'est jamais maligne leur nature est discutée, probablement métaplasique.

Histologiquement, on remarque des cellules rangées en couches irrégulières, de type primitif, de 50 à 100 μ de diamètre (Wolbach), contenant une grosse quantité de glycogène (Monckeberg). Dans d'autres cas ce sont des tumeurs mixtes contenant du tissu musculaire, des cellules muqueuses et du tissu cartilagineux.

Babonneix cite différentes anomalies telles que :

Bifidité, inclusion du trou de Botal, rétrécissement intra-infundibulaire, transposition des gros vaisseaux, division de l'artère pulmonaire en trois branches, dédoublement de l'artère communicante antérieure, ouverture de l'aorte sur les deux ventricules.

Tumeurs de l'estomac et de l'intestin :

Un des malades de Van Bouwdijk-Bastiaanse avait une tumeur mixte de l'estomac. Critchley rapporte aussi un cas de tumeurs duodénales en grand nombre, de nature sarcomateuse probable. Bensaude décrit aussi un cas de polypes pédiculés de la muqueuse intestinale dans une famille atteinte de la maladie de Bourneville.

Tumeurs diverses :

Chez le malade de Delmond, on notait le long du sterno-cléïdo-mastoïdien droit une tumeur lymphomateuse molle, probablement un branchiome, et encore une petite tumeur coccygienne.

Des lésions osseuses telles que spina-bifida, aspect pom-melé du crâne, épaissement du périoste et ostéo-porose généralisé du tarse et du métatarse sont rapportés par Yakowlev ; et Babonneix cite des cas d'agénésie de la face, des anomalies dentaires, des synostoses prématurées des sutures du crâne ou, au contraire, leur persistance anormale ; le développement anormal de l'apophyse crista-galli donnant au tableau de sclérose tubéreuse une variété infinie en dehors des signes constants. Rappelons aussi l'observation d'Heintz et Boyer sur un cas d'agénésie testiculaire et de Schuster, un syndrome adiposo-génital. Babonneix conclut qu'il peut exister des troubles endocriniens divers soit dans le sens hypo, soit dans le sens hyper (hypertrophie thyroïdienne, macrogénitosomie de Kissel et Cornil).

III. MANIFESTATIONS CUTANÉES

Elles sont de toute première importance pour le diagnostic. La plus constante de ces lésions cutanées est l'adénome sébacé qui a été décrit par Balzer en 1885, puis par Pringle (1890), qui donnent leur nom à ces manifestations ; enfin Hallopeau et Lerredde décrivent encore des lésions cutanées dans la maladie de Bourneville. La co-existence avec d'autres malformations : tache pigmentaire, molluscum pendulum, tumeurs périunguéales est fréquente. On rencontre d'ailleurs ces lésions associées à la maladie de Recklinghausen. Ce sont là des dystrophies qui paraissent s'étendre à l'ensemble de l'ectoderme et dont le caractère héréditaire est très poussé ; nous reverrons ces caractéristiques plus loin. Voici les descriptions qu'en fait Mlle Dobkevitch :

Adénomes sébacés symétriques :

Ce sont de petites tumeurs miliaires ou pisiformes, nombreuses agminées en groupes ou en semis, dont les éléments centraux sont généralement les plus développés. La localisation de ces éléments à la face est caractéristique ; à savoir les plis nasogéniaux et les surfaces avoisinantes, les parties latérales du nez, le pourtour de la bouche, le menton, la région intersourcilière. La disposition en est assez parfaitement symétrique, rappelant la forme d'un papil-

lon. On en a signalé sur le tronc. La coloration varie de la teinte normale au jaune grisâtre ou au rouge. L'évolution de ces tumeurs est la suivante : elles apparaissent dans l'enfance plus ou moins tardivement, at'eignent leur maximum à la puberté, persistent ensuite plus ou moins longtemps. On a pu en voir disparaître spontanément. Leur pronostic est bénin. Dans la constitution de ces formations entrent des éléments variés glandulaires, vasculaires fibreux, qui se combinent dans des proportions variables. Suivant la prédominance de l'un ou l'autre de ces éléments on aura à faire à une forme décrite plus bas.

On distingue schématiquement : une forme blanche, qui est le type Balzer ; une forme rouge et molle, ou type Pringle ; une forme dure, ou type Hallopeau, Leredde, Darier.

1° *Type Balzer et Ménétrier :*

La forme décrite la première en date est celle de Balzer et Ménétrier, en 1885, à qui l'on doit l'appellation si discutée d'adénome sébacé donné à ces tumeurs. Nous préférons celle de nævi-adénomateux. Il s'agit là de petites saillies hémisphériques ou acuminées sessiles ou enchâssées dans la peau, de consistance ferme, de la couleur de la peau voisine, confluentes mais toujours indépendantes les unes des autres ; absolument indolentes. En dehors de leur siège d'élection à la face, on peut les voir sur le cou et le cuir chevelu. Sur un certain nombre de ces tumeurs en particulier sur celles qui siègent à la face, on peut voir des points blancs ressemblant à du milium, et qui correspondent à de petits kystes qui peuvent former soit une partie, soit la presque totalité de la tumeur.

Microscopiquement, ces tumeurs qui sont circonscrites par une épaisse gangue fibreuse, sont constituées par une

prolifération de petites cellules épithéliales tassées, fortement colorées, du type basal ; ces cellules sont disposées en lobules ou en véritable réseau de courtes travées anastomosées, analogues à certains épithélioma baso-cellulaires et qui prennent naissance à partir des follicules pilo-sébacés ou des crêtes épidermiques ; un certain nombre de ces travées subissent une dégénérescence kystique et se creusent de cavités contenant des globes de lamelles feuilletées sans noyau. Il est à remarquer que dans ces formations, ce qui fait défaut, ce sont les formations glandulaires et l'hypertrophie sébacée et que la tumeur ne montre pas de différenciation dans ce sens.

2° *Type Pringle :*

Pringle a décrit à part des tumeurs qui ont le même siège et les mêmes caractères, mais différents par leur coloration due à l'association de Téliangiectasies. Les tumeurs sont petites, du volume d'un grain ou d'un pois, blanchâtres ou jaunâtres, de consistance ferme, incrustés dans le derme à des profondeurs variables, ou au contraire saillantes et même pédiculées. Quand on pique une de ces tumeurs, on fait sourdre une substance sébacée.

Les téliangiectasies sont isolées, superposées aux tumeurs, les dépassant largement dans toutes les directions, les recouvrant ou les entourant d'un anneau d'innombrables dilatactions capillaires ou d'angiomes stellaires. Ce réseau est quelquefois si intimément mélangé aux tumeurs qu'il lui communique une couleur diffuse ambrée, jambonnée ou gelée de groseilles.

La structure de ces tumeurs est complexe. Ce qui est particulier à cette forme, ce sont les dilatactions vasculaires qui disparaissent souvent à l'examen histologique, et la présence de glandes sébacées volumineuses : par contre,

les cordons épithéliaux indifférenciés sont beaucoup moins importants que dans la forme précédente. Il est à noter que nombre de formations sébacées, bien que nettement différenciées, ne montrent pas de connection avec les follicules pileux. Ce qui indique bien leur nature adénomateuse et non pas seulement hypertrophique.

3° *Type Hallopeau, Lerredde, Darier :*

Dans cette forme, les éléments sont petits, souvent groupés en amas, leur volume varie d'une tête d'épingle à une lentille. Ils sont lisses, de coloration normale ou rosé ; de consistance ferme. Ces petites tumeurs sont formées d'un tissu scléreux recouvert par un épiderme aminci et privé de ces cônes interpapillaires refoulés par la prolifération conjonctive ; ici, la formation épithéliale et vasculaire s'efface devant la formation fibreuse. Peut-être s'agit-il là de l'évolution cicatricielle d'une des formes précédentes ? Quoi qu'il en soit, ces trois variétés ne sont pas toujours bien tranchées. Elles se composent en somme de trois éléments histo-pathologiques en proportion variable :

— Prolifération épithéliale surtout marquée dans la première forme ;

— Prolifération vasculaire dans la deuxième forme ;

— Prolifération fibreuse dans la troisième forme.

Mais dans nombre de cas on peut trouver associés à la forme dominante, des aspects appartenant à un autre type, ce qui indique bien qu'il s'agit de dystrophie de même espèce.

Notre malade était porteur de lésions typiques ; nous en reparlerons plus loin.

L'adénome sébacé forme avec l'épilepsie et le déficit mental, la triade symptomatique de la sclérose tubéreuse

de Bourneville. Elle n'est pas constante, les dermatologistes voient souvent des malades d'intelligence normale porteurs d'adénomes sébacés typiques. Pour Critchley, les modifications histologiques dans le cerveau n'en existeraient pas moins. D'autre part, on rencontre de nombreuses formes dont la symptomatologie se résout à des crises d'épilepsie (Kaufman, Schuster) ; nous avons vu qu'il peut enfin exister autant de formes qu'il y a de lésions viscérales (cas de Berg et de Van der Hoeve).

Molluscum Pendulum :

Il existe, en dehors des adénomes sébacés, de nombreuses autres manifestations cutanées. Ces éléments sont les plus communs, on les retrouve dans presque toutes les observations. Sans localisation précise, ce sont des tumeurs saillantes, pédiculées, généralement molles, recouvertes d'une peau un peu flétrie, parfois pigmentée ; en nombre variable. Au point de vue histologique, elles ont une structure fibromateuse consistant en un épaissement considérable du derme, avec sclérose intense. Les cellules conjonctives sont rares, les travées de collagènes compactes.

Fibromes :

Ils ont l'apparence des molluscum pendulum (Caron les appelle fibromes pendulum), ils sont en nombre variable, localisés au cou, au dos et aux paupières. Ils sont recouverts par une peau frippée, de consistance molle (Berg), et leur taille est variable, du grain de millet au gros haricot, de couleur bleuâtre, rappelant parfois les nævi-géants et les dermatolysies.

Plaques peau de chagrin :

Légèrement surélevées, de la surface d'une paume de main, dures, situées le plus souvent dans la région lombosacrée ; la couleur est identique à celle de la peau environnante.

Troubles de la pigmentation :

Taches café au lait, identiques à celles rencontrées dans la maladie de Recklinghausen, rondes ou ovales, de pigmentation brunâtre, parfois ayant un aspect de vitiligo (Critchley).

D'autres manifestations cutanées ont été décrites par de nombreux auteurs ; Nœvi, rash purpurique sur les cuisses, lipomes fibro-myolipomes (Kischer), hypertrichose généralisée.

Manifestations muqueuses :

Hin'z et Busch rapportent un cas de fibrome de la muqueuse linguale et bucale. Van Bogaert a aussi vu un malade porteur de papilles linguales hypertrophiées et d'éléments saillants pédiculés. Caron rapporte le cas de sa malade qui était porteuse de petits éléments durs, saillants, rosés, de la taille d'une tête d'épingle, au niveau des gencives et sur la vulve.

Troubles trophiques des ongles (Tumeurs de Kœnen) :

Découverts par Kœnen en 1903, cités par Fallender, Hin'z, puis par Fuschs, Busch, en 1933, Bogaert, Duwe, Kollants, Skeer. Ce sont des masses oblongues à peine grosses comme un grain de blé, fixées sur le sillon d'implantation de l'ongle, grises ou roses, elles atteignent plu-

sieurs ongles de la main, sont toujours multiples sur chaque ongle et sont indolores. Pour Busch, on les rencontrerait plus souvent chez les femmes que chez les hommes et plus fréquemment sur les pieds qu'aux mains.

Histologiquement, ce sont des angio-fibromes. Enchevêtrement de capillaires de calibre différent, le tout recouvert par un épithélium d'apparence normale, mais dépourvu de crêtes à sa face profonde. Touraine en fait à peu près la même description ; pour lui, la structure serait celle d'un fibrome molluscum privé de capillaires sanguins dilatés avec un épithélium corné à la surface.

Avant de clore ce paragraphe des manifestations cutanées, nous voudrions citer les observations de Babonneix, Brissot, et Delsuc ; et celle d'Urbach et Weidmann, où ces auteurs décrivent des lésions cutanées typiques de la maladie de Recklinghausen vérifiées par une biopsie chez un malade présentant une sclérose tubéreuse classique. Delmas Marsalet décrit aussi des tumeurs qu'il croit être un neurinome atypique. Ces cas évidemment exceptionnels sont très importants par le rapprochement qu'ils permettent d'effectuer entre ces deux affections.

IV. MANIFESTATIONS OCULAIRES

Au point de vue ophtalmologique, Van Der Høve publia le premier les observations faites par lui sur six malades (1922-1923). C'est lui aussi qui crée le terme de « phakomes » et de « phakomatoses » qu'il applique non seulement à la maladie de Bourneville, mais encore à la maladie de Recklinghausen et à l'angiomatose de Von Hippel Lindau, montrant par là, sinon l'identité des trois affections, du moins leurs points communs.

Puis parurent successivement les publications de Schob (1925), Nitsch (1927), Mendès Da Costa (1928), Herrenschwand (1929), Globus, Israël, Strauss, Selinsky (1932), Horniker et Salom (1933), Vogt (1934), Nakayasu (1935), Sogo (1937), etc... Si l'on compulse les observations de ces différents auteurs, on remarque dans presque tous les cas des lésions identiques au point de vue ophtalmoscopique : des tumeurs grandes ou petites de la rétine ; quelquefois une tumeur de la papille (Van Der Høve, Herrenschwand, Vogt, etc.), et aussi une stase papillaire (Israël, Strauss, Selinsky) ; dans certains cas (Van Der Høve, Rintelen, Soga), ils ont rencontré des tumeurs cystoïdes. Van Der Høve affirme avoir rencontré à plusieurs reprises, un cas où le

sang inondait le corps vitré. Dans certains examens, Globus et Israël ont trouvé une altération semblable à un hémangiome ; ou encore l'atrophie du nerf optique ; dans la rétine, des taches blanches (Soga, Kuschenmeister), et des taches hémorragiques.

Rapportons aussi le cas de Messinger et Clarke qui trouvèrent des calcifications et dans la choroïde une formation osseuse.

Les cas familiaux de Bouwdjik-Bastiaanse mettent en évidence que le seul signe de sclérose tubéreuse peut être une manifestation oculaire. L'observation de Guillaïn et La Grange montre l'association de deux caractères : phakomatose rétinienne et syndrome d'hypertension. Gottlieb et Lavine citent un cas de phakomatose qu'ils situent entre la maladie de Bourneville et l'angiomatose de Lindau. La tumeur décrite était, en effet, en rapport avec de nombreux vaisseaux.

Hirose et Nagæ rapportent un cas où cliniquement on posait le diagnostic de stase papillaire des deux côtés, avec foyers hémorragiques du fond de l'œil droit. Le malade se plaignait d'une importante baisse de la vision. Cependant l'examen histologique leur a montré que ce n'était pas une vraie stase papillaire, mais une hypertrophie par tumeur.

Il est probable que certains auteurs ont ainsi décrit une stase papillaire au lieu d'une tumeur de la papille ; il conviendrait donc d'être très circonspect pour interpréter ces cas de stase.

Histologiquement, ils décrivent la présence de petits tubercules solitaires dans la couche des fibres nerveuses et celles de foyers hémorragiques dans la même couche des neurofibrilles qui ressemblaient alors à un syncytium ; et enfin, l'augmentation des fibres de Muller. Pour Van der Hoeve, ces grandes cellules à tendance syncytiale seraient des neu-

rocytes et prouveraient le caractère embryonnaire de la lésion. Dans ces tumeurs, qu'il pense être un tératome multiple mais que d'autres auteurs croient pouvoir rattacher à une sorte de gliome; Hirose et Nagae décrivent une cellule géante qui, de par sa forme et sa structure, ressemble à la cellule géante que l'on a décrit au niveau des zones de sclérose de l'encéphale; et plus spécialement des nodules juxtaventriculaires. Ce serait donc une cellule névroglie. D'autre part, l'augmentation et l'hypertrophie de la couche interne de la rétine sont dues à l'hyperplasie névroglie. C'est pourquoi nous pouvons affirmer qu'il s'agit d'une gliose. Histologiquement, cette cellule est gliale. Van der Hoeve voulait la rattacher aux neurocytes.

Nous nous trouvons donc en présence d'altérations partielles d'un organe, produites par les mêmes causes que le changement histologique que nous avons décrit dans tous les autres organes. Ces causes, nous les ignorons encore pour la plupart, mais il existe des différences dans les diverses hyperplasies; cela est dû simplement au fait que les tissus sont différenciés. Les tumeurs de la papille et les tumeurs de la couche interne de la rétine sont assimilables aux plaques de sclérose du cerveau.

Avec Horniker et Salom, nous pensons que des altérations vasculaires peuvent former une part importante des découvertes faites sur la rétine (cas personnel). La coexistence des formations kystiques prouve la participation du mésenchyme et rapproche les manifestations de la sclérose tubéreuse de l'angionatose. Tout comme les manifestations cutanées, les modifications rétinienues sont donc beaucoup plus polymorphes qu'on pourrait le penser; et à l'ophtalmoscope, l'aspect rétinien varie énormément: à côté des tâches roses ou jaunes, ovoïdes ou arrondies, souvent striées par

des dépôts pigmentaires; on peut rencontrer des plages de pigmentations mal délimitées ou bordées d'un ourlet d'un rose sale, des aspects noévoïdes ou næviques à limite circonscrite, et même des altérations rappelant la rétine pigmentaire.

LA SCLEROSE TUBEREUSE DE BOURNEVILLE MALADIE HEREDITAIRE ET FAMILIALE

Berg, le premier, publia un cas familial de sclérose tubéreuse, puis viennent les observations de Schuster, Van Boudijk-Bastiaanse, Bruschfielld et Wyatt, Janssens, Keenen, Urbach et Weidmann, Ley, Borresman, Dyckmans, Begaert, Critchley et Earl, Howard, Fabing, Touraine Scémama, Babonneix, Brissot, Miquel, dont Caron dans sa thèse a donné un résumé. Le fait le plus frappant qu'il note dans la majorité des cas est l'aggravation de la maladie dans la descendance.

En fait, l'observation des règles de l'hérédité en dermatologie est souvent compliquée par la transmission de l'anomalie familiale à un descendant, sans que l'un des ascendants l'ait présentée. C'est ce que l'on nomme l'hérédité irrégulière, le membre défaillant dans la chaîne prend le nom de conducteur. La cause exacte de ce saut de l'anomalie par dessus une génération est inconnue; soit que l'anomalie passe inaperçue, soit qu'un gène inhibiteur empêche le gène pathologique de se manifester, soit encore que le gène favorisant l'apparition de l'anomalie ne joue pas son rôle.

Touraine a exposé les conditions et les anomalies de l'hérédité en dermatologie et a passé en revue les principales

dermatoses à dominance régulière, irrégulière ou sexuelle et les dermatoses à récessivité simple ou sexuelle. A propos du poly-hybridisme, il indique, et cela nous intéresse directement, qu'un grand nombre de poly-dysplasies (type maladie de Bourneville) peuvent être considérées comme des chaînes à transmissions intégrales ou fragmentaires, dont l'hérédité s'explique aussi par le linkage.

Dans le cas des adénomes sébacés de la face, isolés ou combinés avec des éléments de sclérose tubéreuse, on a justement un cas de transmission avec dominance irrégulière, l'anomalie présentant d'assez nombreux sauts à travers les générations en dépit de son caractère de dominance.

Dès maintenant, disons que le syndrome d'Ehlers-Danlos présente la même transmission irrégulière avec tous les syndromes caractérisés par une hyper laxité ligamentaire..

Si maintenant, au lieu de considérer une seule anomalie, nous passons à l'étude de deux ou de plusieurs anomalies, nous retrouvons un certain nombre d'autres caractères communs à leur hérédité, à celle de la maladie de Bourneville et à celle d'autres affections. Dans le cas de di ou de polyhybridisme, les descendants recevant les tares de leurs ascendants suivant les lois de la dominance ou de la récessivité, les descendants pourront être frappés: soit d'une, soit de plusieurs anomalies. Si par exemple, deux anomalies sont combinées en dominance, à la deuxième génération nous aurons seize descendants dont neuf auront les deux anomalies, trois l'anomalie A, trois l'anomalie B, un n'aura pas d'anomalies. C'est la loi de ségrégation indépendante de Mendel. Pratiquement, dans l'espèce humaine, il est impossible de réaliser de telles conditions. Si nous passons maintenant à notre cas particulier de la

maladie de Bourneville, il peut se réaliser un cas spécial de transmission en bloc plus ou moins complet, en dominance, des anomalies. Touraine explique ce phénomène par le linkage. On admet que les caractères anormaux sont commandés par des gènes situés dans un même chromosome et que celui-ci, passant en tout ou en partie du générateur à certain de ces descendants, entraîne tout ou partie de ces facteurs anormaux. Pour Touraine, le linkage est fréquent dans l'espèce humaine, et fréquents les groupes d'anomalies qui se combinent régulièrement en syndromes, ou plus exactement en chaînes, dont tout ou partie des maillons se transmettront de génération en génération. Il range la maladie de Bourneville dans le cas de transmission par linkage en dominance, de même que la maladie de Recklinghausen avec ses névromes périphériques, neurinomes divers, troubles psychiques et ses localisations cutanées.

La maladie de Von Hippel Lindau ou angiomatose.

Le status dysraphicus.

La lentiginose centre-faciale avec ses troubles neurologiques et l'état dysraphique.

La maladie de Lobstein (fragilité osseuse, sclérotique bleue, surdité) et bien d'autres syndromes encore.

Dans les génodermatoses : maladie de Bourneville, de Recklinghausen et phacomatose de Van der Høve et formes frustes de ces maladies, on peut faire intervenir un autre processus génétique, le cross-over, pendant lequel les chromosomes peuvent échanger un segment homologue plus ou moins important. On comprend facilement la pathogénie des formes frustes. Une portion donnée, quelconque, des chromosomes pouvant disparaître ou apparaître suivant les cas, chez les descendants; la maladie se localisant, si

l'on peut dire, soit sur la tête, soit sur le tronc, ou les membres.

En conclusion, nous voyons apparaître une maladie de Bourneville à la suite d'une irritation de nature inconnue sur les gènes d'un individu donné. Bien des facteurs ont été invoqués; la syphilis joue peut-être là un rôle important. Ces anomalies sont ensuite transmises au hasard des échanges chromosomiens, suivant le mode dominant, avec cross-over, aboutissant aux formes frustes, ou linkage donnant des transmissions en bloc. Tous ces phénomènes aboutissant soit à la disparition des anomalies, soit à leur transmission à un nombre plus ou moins grand de générations.

Insistons aussi sur le fait que dans la famille étudiée par Urbach et Wiedmann il existait dans un même souche une association de sclérose tubéreuse et de neuro-fibromatose. C'est là un phénomène dont l'importance ne peut échapper. Les travaux sur la généalogie d'une famille sont souvent délicats et les recherches difficiles. Dans l'espèce humaine, les caractères de dominance sont cachés par des faits d'ordre secondaire: tels que l'infécondité relative de certains générateurs ; c'est pourquoi il a fallu attendre de connaître un nombre suffisant d'observations familiales pour en tirer des règles précises.

OBSERVATION

de M. le professeur MARGAROT

Le malade L... Louis, âgé de 21 ans, exerçant la profession de mineur, est adressé dans le service pour : dermatose de la face.

L'interrogatoire assez difficile permet cependant de préciser son histoire.

Antécédents héréditaires : sa grand'mère maternelle aurait présenté les mêmes lésions de la face. Ses parents sont en bonne santé. Il a une sœur et deux frères dont un serait « faible de jambes ». On note, de plus, un cousin porteur d'adénomes sébacés de la face.

Antécédents personnels : le malade est né un peu avant terme. Il s'est développé normalement jusqu'à l'âge de 6 mois, date à laquelle sont apparues des crises nerveuses qui auraient disparues par la suite. Il a présenté diverses maladies infectieuses : rougeole, coqueluche, varicelle. Vers deux ans et demi, ses parents signalent à nouveau l'apparition d'épisodes convulsifs.

A l'école où il ira jusqu'à 14 ans, on ne remarque rien de spécial. Il aurait une prédilection pour le calcul et parvient à réussir au certificat d'études primaires.

La maladie serait apparue dans l'enfance. Porteur de

simples tâches de rousseur, vers 15 ans, elles commencent à se transformer en élevures. Puis, il note la'apparition de lésions cutanées dans le dos, des tumeurs du limbe ungueal existaient depuis longtemps. Aucun trouble de la vue.

Examen:

Voici la description des lésions cutanées le 2 décembre 1941.

On note sur le nez, de petites élevures assez sèches s'étendant aussi dans les sillons naso-géniens, sur les saillies du nez où elles sont d'un volume supérieur, sur la lèvre supérieure, le menton et enfin sur le cou où l'on voit quelques éléments, sur le visage, les lésions forment des élevures saillantes, luisantes et grenues, dont les dimensions ne sont pas supérieures à une tête d'épingle, elles sont dures, donnant aux doigts une sensation de surface grenue. La coloration de ces éléments est d'un brun rouge, quelques-uns sont de coloration jaune. La rougeur disparaît à la vitro-pression. Dans les sillons naso-ganiens, des télangiectasies sont entremêlées à ces éléments. Entre le cou et les épaules, existent des éléments de caractères différents. Ils sont pédiculés, de dimension supérieure, mous, comme des « raisins qu'on aurait vidé de leur contenu ». Certains n'ont pas de pédicules. Dans le dos, ces lésions sont encore différentes, elles sont constituées par des élevures planes légèrement ombiliquées, ayant environ 1/2 cm., elles sont au nombre de 20 environ et forment un petit groupe dans la région lombaire. Entremêlés à ces lésions, on voit de petits grains de millium par endroits, surtout au niveau du front (Margarot).

A la racine des orteils, on note des lésions identiques aux précédentes.

Dans le sillon d'implantation des ongles, on note des tumeurs de Koenen.

Anatomie pathologie :

Une biopsie pratiquée sur un adénome symétrique montre un amincissement de l'épiderme avec hyperplasie des cellules pigmentées dans le derme ; infiltration lymphohistiocytaire surtout autour des follicules pilo-sébacés, ceux-ci sont particulièrement abondants et dilatés. Les cellules malpighiennes des assises inférieures sont très altérées.

Petites tumeurs cornées de la matrice unguéale (tumeurs de Kœnen). L'examen histologique des fragments montre, en surface, un épithélium pavimenteux stratifié, de structure normale, nous y avons constaté une hyper-kératose importante, sans signes de parakératose. Par endroits, cependant, il existe une légère diminution du nombre des grains de keratohyaline ; dans le corps de Malpighi, figure banale d'altérations cavitaires de Leloir. Rien à signaler au niveau du derme.

Examen du système nerveux : le malade ne présente des crises d'épilepsie que de façon épisodique. Du point de vue psychique, il paraît être légèrement arriéré.

Motricité et sensibilité normales.

Examen ophtalmologique :

La vision est normale, le champ visuel aussi, les lésions du fond d'œil sont les suivantes, l'œil gauche étant normal.

Le début de l'artère temporale supérieure sur une longueur correspondant à peu près à celle d'un diamètre de la papille est transformé en un cordon blanchâtre, de même pour le début de l'artère nasale supérieure, sur une distance 1/2 diamètre pupillaire. En outre, dans la région

juxta-nasale de la papille, on remarque un placard blanchâtre constitué par une ligne arquée, assez épaisse, à concavité nasale, légèrement irrégulière dans le bas, la corne inférieure se prolongeant davantage du côté nasal; le rayon de courbure est assez sensiblement le même que celui de la périphérie de la papille.

A l'union de cette ligne arquée avec la papille sur le diamètre horizontal médian, se trouve une tâche blanchâtre, non pas linéaire mais d'une certaine surface, qui se prolonge en s'effilant sur la papille vers la région centrale de celle-ci qu'elle n'atteint pas. S'insinuant à l'origine des vaisseaux centraux entre les deux artères nasales.

On a ainsi, en gros, une forme d'éperon dont la pointe correspondrait au centre de la papille et dont les branches seraient dirigées latéralement. Il faut noter quelques reflets blanchâtres qui semblent prolonger les branches de l'éperon pour former un anneau complet. L'aspect de ces formations, notamment à la racine des artères, rappelle tout à fait celui observé dans les péri-artérites ou les péri-phlébitis. Quant à la formation en éperon, elle semble appliquée sur la face antérieure de la rétine, sans faire de saillie appréciable dans le vitré, mais évoque les lésions que l'on voit dans la rétinite proliférante.

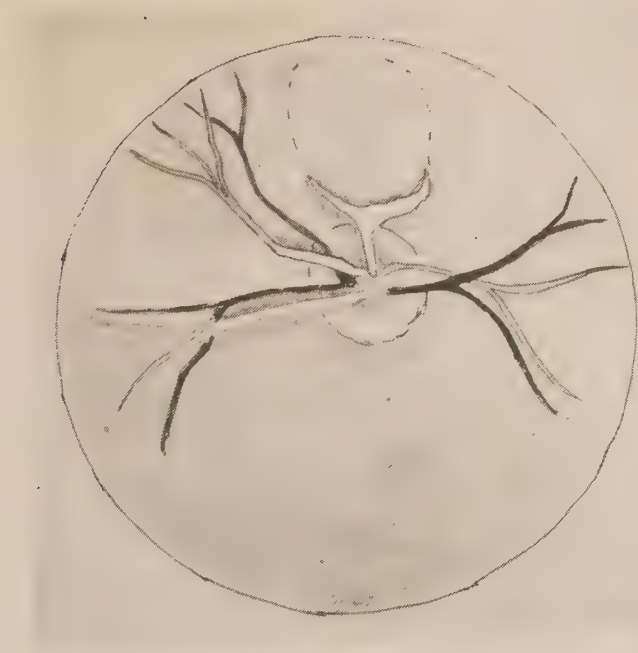
Commentaires :

Nous nous trouvons donc en présence d'un malade qui présente au complet la triade symptomatique de la maladie de Bourneville: crises d'épilepsie, dans son enfance, plus fréquentes à la puberté; déficience mentale caractéristique correspondant à peu près au développement intellectuel d'un enfant de 10 ans ; adénomes sébacées avec d'autres stigmates cutanés variés, tels que tumeurs de Kœnen,



FOND D'ŒIL DROIT

Ch... Léon, 22 ans
Schéma n° II



FOND D'ŒIL DROIT

Ich... Louis, 23 ans
Schéma n° I

molluscum pendulum, placards peau de chagrin et enfin, manifestations oculaires, tout à fait intéressantes consistant en lésions localisées à un seul œil (O. D.), d'une part sur les vaisseaux, d'autre part sur la rétine. Ce serait, à notre point de vue, à rapprocher des lésions de l'angiomatose de Von Hippel Lindau ou à côté des lésions élémentaires type ballon intercalé sur circuit artériel, on a décrit des placards blanchâtres absolument identiques à ceux de notre fond d'œil. Et notre cas servirait ainsi d'intermédiaire entre Bourneville et Von Hippel Lindau, puisque de par ces lésions cutanées et cérébrales, il appartient sans conteste à la première et de par les manifestations oculaires à la seconde.

Pour terminer, il paraît impossible de connaître exactement les antécédents de ce malade du point de vue familial, mais il semble bien que plusieurs de ces ascendants ou collatéraux aient été atteints de forme plus ou moins complète de maladie de Bourneville.

OBSERVATION

De M. le professeur EUZIERE;
MM. VIALLEFONT, LAFONT et NG DUC.

Le malade Ch... Léon, âgé de 22 ans, taille 1 m.75, entre dans le service pour crises d'épilepsie.

Le début de ces crises remonte à l'âge de 16 ans, une ou deux fois par semaine, sous forme de mouvements convulsifs de la face et des membres supérieurs, sans chute. A 19 ans, leur symptomatologie était complète: chute, morsure

de la langue, incontinence des urines et amnésie. Il fut alors examiné à Nantes par le docteur Giroire, qui pose le diagnostic de maladie de Bourneville.

Antécédents: l'interrogatoire ne révèle rien de sensationnel, il appartient à une famille de neuf enfants, tous en bonne santé. Personnellement, il a fréquenté l'école jusqu'à 11 ans; doué pour le calcul, il a noté que les chaussures le gênaient par suite du développement des tumeurs de Kœnen sur les orteils. En 1930, il est atteint, en même temps que sa mère, d'une grippe grave qui emporte celle-ci.

A l'examen somatique, il a de grosses mains en battoir, des arcades sourcillières saillantes, le menton assez fort, avec macroglossie.

Système nerveux: crises d'épilepsie rebelles au traitement; il persiste des crises avec raideur généralisée sans chute et mouvements cloniques de la face.

La motricité, la sensibilité et les reflexes sont normaux.

Psychologiquement: niveau mental de 6 à 7 ans.

Une radiographie du crâne, faite par le docteur Bétouillère, montre une masse opaque qui se projette en pleine cavité crânienne sur la ligne médiane, un peu au-dessus du plancher de l'étage antérieur. Il s'agit, vraisemblablement, d'une calcification tumorale. On note, en outre, un aspect flou du bord postérieur des clinoides postérieures et une zone de destruction osseuse.

La peau et les muqueuses montrent un tableau extrêmement complet:

— adénomes de la face de type Pringle sur le front, le nez, la lèvre inférieure;

— petits molluscum pendulum à la base du cou, dans le dos, surtout dans la région scapulaire, les lombes, à la racine du bras débordant sur la région pectorale;

— Hyperpigmentation cutanée avec hyperpilosité de la région sacro-lombaire où existe des lésions cutanées rappelant la neuro-fibromatose: masses mamelonnées épaissies occupant l'épaisseur du derme; les follicules pileux déprimés forment peau d'orange et à certains endroits la peau donne au toucher la sensation d'un «scrotum vide ».

Tâches achromiques au-dessous de la ligne passant par la base thoracique, plus nette sur le flanc droit et la région trochantérienne du même côté.

— taches pigmentées rouges d'aspect nœvique sur les épaules;

— zones d'atrophie cutanées sur le côté droit. Acrocyanose des extrémités et enfin:

— tumeurs de Kœnen au gros orteil gauche et au quatrième orteil droit.

Examen ophtalmologique (docteur Pontal):

œil gauche absolument normal.

œil droit, acuité 10/10; champ visuel normal; tension normale, fond d'œil coloration normale dans l'ensemble, papille dans le cadran supéro-externe; il existe une tâche blanche triangulaire à sommet, situé au centre et dont la base débordant la papille est située à la limite de la formation décrite. Cette tâche a l'aspect d'une membrane plaquée sur la papille, elle cache l'origine d'une artère rétinienne. Une deuxième tache d'aspect blanc grisâtre, située à la périphérie de la papille seulement, continue la première tache vers le haut.

Région péri-papillaire un peu en dessus et en dehors de

la papille, existe une formation allongée irrégulière à grand axe horizontal ayant trois diamètres papillaires de long, sur deux et demi de large. En dehors et en bas, elle se limite à deux lignes: l'une verticale, l'autre horizontale, passant par le centre de la papille, elle contourne le bord supéro-externe de la papille; les bords sont irréguliers, dentelés. Cette formation est de couleur blanc jaunâtre, brillante à reflets dorés. Elle semble constituée de petites tuméfactions arrondies. Elle fait une saillie de deux dioptries sur le reste de la rétine. On remarque une petite hémorragie entre cette masse et le bord papillaire, une artère chemine sur la formation près de son bord externe; elle est de calibre et d'aspect normaux. Une autre artère située près du bord inférieur de la formation semble cheminer au-dessous et être écrasée par elle.

A la partie périphérique, vers 10 à 11 heures, on note quelques points de choroïdite discrète.

Examen de laboratoire: normal, pas de spécificité.

Examen radiographique (docteur Parès):

A la radio, léger spina bifida de S1 avec, en outre, dystrophie osseuse avec prédominance du processus de raréfaction et de décalcification, mais avec un processus concomitant de densification portant sur les poignets; déformations des phalanges.

Le bassin et les extrémités supérieures du fémur sont marqués par une densification importante; les os des jambes, des bras et des avant-bras et le rachis-dorsal, présentent les mêmes lésions.

Le cœur et les poumons sont normaux.

L'examen de l'appareil urinaire n'a pu être pratiqué.

Commentaires :

Il s'agit là d'un malade qui présente une maladie de Bourneville absolument typique. Passons rapidement sur sa crise d'épilepsie et sa déficience psychique très caractéristique et venons-en à ces lésions cutanées qui non seulement sont extrêmement polymorphes dans leur répartition sur le corps, mais encore présentent un aspect rappelant pour certains les manifestations cutanées de la neuro-fibromatose. Il s'agit donc encore d'un cas qui, du point de vue cutané, se rapproche de la maladie de Recklinghausen. En plus du syndrome cutané, il est bon de noter les signes osseux non seulement calcification d'un gliome, mais aussi dystrophies osseuses multiples.

Quant aux lésions oculaires, elles sont aussi très polymorphes, mais portent uniquement sur la rétine et la papille optique, n'atteignant les vaisseaux qu'indirectement par compression, semble-t-il.

Ce sont des formations poly-kystiques, situées au-dessous et en dehors de la papille et une membrane blanche qui semble recouvrir une partie de la papille, peut-être d'origine exsudative; de plus, une petite hémorragie rétinienne. En somme, entre ces deux cas, nous ne sommes pas loin de pouvoir décrire toutes les lésions de la maladie de Bourneville et c'est ce qui en fait l'intérêt. Nous voyons aussi l'intérêt qu'il y a à rapprocher cette affection de la neuro-fibromatose et de l'angiomatose de Von Hippel Lindau du fait des signes communs que nous avons retrouvé chez nos malades à la suite de plusieurs auteurs.

ESSAI NOSOGRAPHIQUE

Les idées ont beaucoup évoluées grâce aux techniques histologiques et aux découvertes récentes au sujet de l'histopathogénie de la maladie de Bourneville. Ne citons que pour mémoire l'opinion de Bourneville lui-même, qui considérait la sclérose-tubéreuse comme un processus inflammatoire chronique très lent. Dès que l'étude histologique fut entreprise sérieusement, les auteurs (Pellizzi, etc) furent frappés par le bouleversement cellulaire et mirent en évidence la prolifération névrogique et les cellules géantes.

Il était alors facile de penser à un processus de malformation, d'autant que, nombre d'observations constatant des tumeurs viscérales multiples et des lésions cutanées diverses, venaient apporter preuve sur preuve. Hornowski et Rudzki, Vogt, Babonneix utilisent alors le terme de dysplasie; Hay et Feriz imaginent qu'un tissu atypique prolifère partout où fait défaut le tissu noble par suite d'un arrêt dans l'histogénèse.

Dans le rein, le tissu rénal est remplacé par des foyers mésenchymateux, un tissu musculaire atypique ou grassex remplace les fibres du cœur, etc.

Babonneix, nous l'avons vu, arrive à fixer dans le temps l'époque de la malformation, après le septième mois, puisque seuls les sillons tertiaires sont atteints. Pour Van Bogaert, il existe bien un trouble dans la différenciation,

mais la nature du tissu de malformation dépend du stade de différenciation existant au moment où est intervenu le processus d'arrêt. Plus avancé était l'état de différenciation et plus aussi le tissu altéré reste voisin du tissu normal.

Il apparaît nettement après les différentes localisations de la maladie de Bourneville que le processus dysplasique atteint, non seulement l'ectoderme, et ces lésions ont été très longuement étudiées par de nombreux auteurs, mais aussi le mésoderme (atteinte des os et des viscères, tumeurs mixtes des reins), de sorte que l'on peut parler avec Von Bogaert de caractères dysplasiques généralisés.

Nous voudrions, maintenant, rapprocher la maladie de Bourneville d'un certain nombre d'affections. A la suite de Roger et Alliez (1935), nous pensons qu'il existe suffisamment de traits communs entre la maladie de Bourneville, la neuro-fibromatose de Recklinghausen et l'angiomatose de Van Hippel et Lindau pour la classer dans un même groupe que nous appellerions pour rappeler l'origine dysembryoblastique commune: neuro-ecto-mésodermose (Cornil).

Il existe, en effet, une parenté étroite entre ces affections: toutes trois sont des maladies de système: l'évolution de certains éléments matriciels se faisant mal à une certaine époque de la vie intra-utérine, probablement vers le 3^e et 8^e mois.

Bien entendu, il nous faut renoncer à expliquer l'origine et le mécanisme intime de l'affection et avouer notre ignorance à ce sujet (Viallefont).

La participation de chaque feuillet est variable selon l'affection. Dans le cas de la maladie de Bourneville, elle est très importante pour l'ectoderme, beaucoup moins pour le mésoderme et l'endoderme.

BOURNEVILLE	VON HIPPEL LINDAU	RECKLINGHAUSEN
SYSTEME NERVEUX		
Cerveau tumeurs du cortex. Prolifération gliale tumeurs du ventricule. Taches hétéro-typiques de la substance blanche. Kystes. Bulbe, Cervelet, Moelle : Parfois tumeurs.	Angiomatose. Kyste. Prolifération gliale.	Taches hétéro-typiques.
YEUX		NERFS CRANIENS PERIPHERIQUES SYMPATHIQUES
Rétine : Kystes Tumeurs Neuro fibromes Neuro-cytomes	Angiomatose. Kyste. Glisose, dégénérescence.	Tumeurs, ganglio-neuromatose, neuro-fibromatose. Dégénérescence, prolifération gliale. Kyste. Angiomatose. Tumeurs. Tumeurs ou atrophies du nerf optique. Tumeurs intra-thoraciques.
CŒUR Rhabdomyomes.	Kystes hypernéphromes.	
REINS. Kystes. Tumeurs. Leiomyomes. Angiomes. Hypernévromes. Fibromes Lipomes.		
UTERUS	OVAIRES.	
Fibromes, leiomyomes.	Cystadénome.	
INTESTIN	PANCREAS.	
Lipomatose.	Kyste. Tuméfactions.	Tumeurs intra-abdominales.
GLANDE THYROIDE. SEIN	GLANDES SURRENALES	GLANDES ENDOCRINES
Adénomes.	Tumeurs.	Affections variées.
PEAU		
Nœvi etc., adénomes, fibromes, angiomes. Lipomes.	Angiomatose.	Nœvi. Tumeurs.
OS		
Défaut du crâne. Anomalies des faisceaux du diploe du crâne.	Anomalies dans les vaisseaux du diploe du crâne.	Défaut du crâne. Déviation de la colonne vertébrale.
ANOMALIES CONGENITALES		
Spina bifida. Ectopie testiculaire. Reins en fer à cheval, etc...	Anastomoses artérioso-veineuse.	Kystes. Tumeurs. Spina bifida. Sindactylie. Rein unique, etc...

Avant de reprendre rapidement les différents caractères communs, soulignons l'importance nosographique de ces observations faites par certains auteurs qui se situent à mi-chemin entre Bourneville et Recklinghausen par exemple: c'est la preuve certaine que le même processus peut lécher les mêmes feuillets et déterminer des lésions identiques. S'il était possible d'établir une succession parfaite de termes de passage, il ne serait pas nécessaire de discuter l'unité de ces trois affections ; mais le nombre des observations n'est pas encore suffisant.

Les tumeurs du système nerveux :

Dans la maladie de Recklinghausen, nous nous trouvons en présence de tumeurs des nerfs craniens, de neurinomes ou de spongioblastomes dont la structure est identique aux tumeurs de la sclérose tubéreuse. Quant aux lésions de l'angiomatose de Van Hippel et Lindau, elles sont constituées par des angiomes ; mais histologiquement, on retrouve une hyperplasie gliale importante. Là encore, on a trouvé des cas intermédiaires atypiques où la maladie de Recklinghausen réalisait des tumeurs cérébrales et où dans la maladie de Bourneville existaient des tumeurs des nerfs craniens.

Les *lésions cutanées*, nous l'avons vu, sont intimement mêlées, parfois à côté des adénomes typiques de la maladie de Bourneville et des schwannomes de la maladie de Recklinghausen, on peut retrouver des troubles pigmentaires et des affections vasculaires rappelant les formations vasculaires angiomateuses de Von Hippel Lindau.

Delmas Marselet, puis Babonneix, relèvent des manifestations cutanées de Recklinghausen, chez un malade atteint de sclérose tubéreuse, consistant en un schwannome typique.

Quant aux *manifestations oculaires*, la phacomatose de Recklinghausen établit un passage entre la phacomatose de Bourneville, et la phacomatose de Von Hippel Lindau. L'histologie dans chacune des affections retrouve la gliose spécifique qui permet d'affirmer, sinon qu'elle est primitive ou secondaire, du moins qu'elle est le témoin d'un même processus étendu à tous les organes. La prolifération névroglique peut être plus ou moins cachée par l'angiomatose dans la maladie de Von Hippel, mais elle n'en existe pas moins.

D'autre part, certains auteurs ont décrit dans les lésions de fond d'œil de la maladie de Bourneville, une participation vasculaire importante, rappelant identiquement les lésions de l'angiomatose et signant la participation mésenchymateuse.

Dans les trois affections, on retrouve les *tumeurs viscérales* mixtes d'allure tératoïde, atteignant aussi bien les reins que le cœur ou le tube digestif et ses glandes annexes.

En plus de tous ces arguments cliniques et anatomo-pathologiques, il en est un autre dont nous avons déjà étudié l'importance: c'est le fait que ces trois maladies sont toutes trois *héréditaires et congénitales*.

Congénitales, parfois inapparentes à la naissance, se développant plus ou moins tardivement. Cela n'empêche pas que dès la naissance, les éléments dysplasiques sont présents, prêts à se développer. Héréditaires, car elles suivent toutes trois comme l'a montré Touraine, une hérédité dominante, avec parfois apparition des formes frustes par

linkage ou cross-over: ces polydysplasies ne se transmettent pas toujours d'un bloc. Le terme de génodermatose (Touraine), les définit parfaitement.

Quant à l'*angiomatose encéphalo-trig min e de Crouzon* où l'on retrouve la même systématisation des lésions s'apparentant à celles décrites dans l'angiomatose de Von Hippel, mais localisées à un territoire, nous la placons aussi dans ce même groupe d'affections.

Ludo Van Bogaert fait entrer dans le même cadre nosologique, un certain nombre de maladies familiales et héréditaires, qu'il fait appartenir au groupe des dystrophies ectodermiques avec manifestations nerveuses. En effet, cliniquement, toutes présentent des manifestations épileptiques, un trouble dans le développement intellectuel et psychique ; au point de vue cutanée, des lésions de morphologie différentes, localisées en certains points, et enfin, au point de vue de l'hérédité, ces maladies suivent une hérédité dominante avec irrégularité parfois : ce sont :

l'idiotie x rodermique de Sanctis-Cacchione: qui se caractérise par un retard de développement physique et intellectuel, associé à de la x rodermie.

la kératose palmo-plantaire hérédo-familiale où l'on retrouve des lésions d'artério-sclérose, et, enfin, *l'ictyose généralisée congénitale avec arriération mentale et épilepsie*. Dans le tableau général des dystrophies congénitales et hérédo-familiales que nous dressons, nous placons ces trois affections dans le même groupe que les neuro-m s ectodermoses, mais sur un plan secondaire.

Elles démontrent une atteinte simultanée de la peau, du système nerveux et du système endocrinien, à des degrés différents apparaissant tôt dans l'enfance. Pour Van Bogaert, elles seraient plus dystrophiques et dégénératives

que dysplasiques. Pourtant, il paraît y avoir un pas de plus à faire dans cette tentative de rapprochement. En effet, il existe d'autres groupes d'affections héréditaires et familiales, dont la pathogénie s'apparente aux trois maladies principales que nous avons vues. C'est l'étude de leurs caractères communs que nous voudrions rapidement entreprendre.

Il paraît souvent difficile de rapprocher des éléments très différents d'une affection bien déterminée. Mais, en fait, par une série d'arguments cliniques et anatomo-pathologiques, on peut parfaitement imaginer une maladie nævique, dont on trouverait des formes frustes dans différentes affections cutanées, et qui, par conséquent, pourrait offrir un tableau identique à la maladie de Recklinghausen.

Tel est l'essai de M. le Proesseur Margarot, dans un article sur la pachydermie nævique cellulaire, où il montre par une série d'observations comment on peut considérer que cette affection appartient au groupe des dystrophies. En effet, en plus des lésions cutanées consistant en nævi lenticulaires pigmentés ou pileux, parfois étendus en nappes, acromiques, mous ou kératosiques, certains de ces malades présentaient d'autres dystrophies de peu d'importance. Histologiquement, il est possible, chaque fois de retrouver l'élément typique : la cellule nævique.

Si la maladie est congénitale, elle ne paraît pas être familiale et héréditaire, elle est un accident isolé dans une famille.

Masson ferait dériver es nævi cellulaires des névromes terminaux des nerfs tactiles. Quant à Unna, il pense que certains éléments des nævi-molluscoïdes sont de vraies cellules næviques dégénérées.

Bien évidemment, c'est un argument majeur en faveur de la comparaison avec la maladie de Recklinghausen.

Toutefois, il faut bien se dire que le fait de vouloir faire glisser une affection dans un cadre nosologique, n'implique pas automatiquement l'invariabilité des symptômes, nous avons dans ce cas comme dans les autres, des formes frustes et de nombreuses variétés : depuis la pachydermie vorticellée jusqu'aux curieuses figures dessinées par certaines crêtes verruqueuses.

A la maladie de Recklinghausen, deux autres tableaux cliniques peuvent se superposer ou même pour certains auteurs, s'apparenter étroitement au point de devenir une forme fruste.

a) le *névrome plexiforme*.

Qui n'est qu'une forme atypique de la maladie de Recklinghausen (Margarot), ou encore une modalité de la neuro-fibromatose (Crouzon). Car on trouve fréquemment associés aux névromes, des nævi pigmentaires et des molluscums caractéristiques de la neuro-fibromatose, et d'autre part, au point de vue anatomo-pathologique, on ne trouve pas de différences structurales entre elles. Le névrome étant constitué d'un plexus de cordons moniliformes formés de tissu fibroïde dont le départ est le même que dans les neuro-fibromes.

Cunéo adopte cette classification.

— Tumeur limitée isolée et unique (micro-névrome).

— Tumeurs portant sur un territoire nerveux (névrome plexiforme).

— Nodules multiples sur l'ensemble du système nerveux périphériques (maladie de Recklinghausen).

Des preuves indirectes s'ajoutent encore, même hérédité dominante (Pierre Marie et Moutier). Dans une même famille, l'une ou l'autre affections apparaissent chez les descendants. Aussi Crouzon considère le névrome plexiforme

comme un quatrième symptôme à ajouter à la triade symptomatique de la maladie de Recklinghausen.

b) *Dermatolysis ou cutis laxa* :

A propos de ce syndrome — comme aussi bien pour les autres — nous voudrions rappeler la notion de *status dysraphicus de Bremer* qui correspond à un trouble dans l'union des raphés médians et se caractérise cliniquement par une foule de dystrophies et par l'hérédité dominante, familiale, et en ligne descendante directe. Bremer note aussi l'importance de la syphilis héréditaire. Cette parenthèse est nécessaire pour que l'on se mette dans l'esprit l'intrication extrême de ces syndromes de dystrophies que nous passons en revue, et que l'on se rappelle l'énorme importance nosographique de cette notion qui apparaît comme un fond de teint à toutes les affections dont nous parlons ici.

Dans la pratique dermatologique la cutis laxa est définie comme étant une tendance de la peau à former des plis flasques et pendants. Ce syndrome est caractérisé par une perte de l'élasticité de la peau. Par opposition avec la cutis hyper elastica, où au contraire, il y a une augmentation de l'élasticité de la peau.

Ces deux affections se retrouvent fréquemment associées à la maladie de Recklinghausen ou à des troubles endocriniens comme le montre les observations de Diortch, et le cas de Gans. De plus, on note des cas familiaux et héréditaires, le plus souvent à hérédité dominante directe, ou indirecte parfois. Quant au début de l'affection, les auteurs l'imputent, soit à une irritation, soit à un traumatisme, soit à une infection. A ces caractéristiques cliniques qui permettent un rapprochement avec la neuro-fibromatose par l'existence de formes frustes atypiques intermédiaires, il convient d'ajouter un certain nombre de caractères anato-

mo microscopiques, qui confirment l'identité entre le névrome plexiforme dans la maladie de Recklinghausen, et la dermatolyse à type régional hypertrophique ; on note une atrophie de l'épiderme, dans le chorion hypertrophique apparaît un aspect myxoœdémateux du tissu collagène et des tumeurs étalées à la place du chorion.

Pour certains auteurs, la cutis laxa ne serait qu'une forme de névrome plexiforme hypertrophique et monstrueux à type dermatolytique.

Voici donc un nouveau maillon ajouté à la chaîne de ces dystrophies qui se groupent autour de la maladie de Recklinghausen, et nous en arrivons tout naturellement à une forme complète de la peau élastique, qui correspond à une dysmorphie des tissus d'origine mésenchymateuse, nous voulons parler du :

c) *Syndrome d'Elhers-Danlos :*

La question déborde l'anomalie cutanée et conduit à l'étude d'un état qui atteint à la fois le derme, le muscle, les articulations et les os, et qui a, par conséquent, une origine commune. Un trouble survenu dans le mésenchyme, tissu matriciel de toutes ces formations mésodermiques (Dubreuilh) peut seul expliquer cette dystrophie. Rapportons-nous aux différents travaux qui ont été faits à propos de cette affection. Notons que grossièrement, le syndrome d'Elhers-Danlos peut se caractériser : par l'addition au syndrome « peau élastique » d'un syndrome « laxité ligamentaire et articulaire, et un défaut de résistance de la peau se traduisant par des cicatrices flasques et des dermatolyses ; et aussi qu'il existe des observations (Margaret, Coll de Carrera: trois cas, Sézary, Horeau), où l'on a décrit des lésions associées Elhers-Danlos et Recklinghausen (un syndrome de laxité cutané et ligamentaire au ni-

veau des doigts des orteils et des genoux, avec des tumeurs intra-dermiques, des taches pigmentaires café au lait et des molluscum pendulum).

Comme chaque fois, nous retrouvons des arguments cliniques, anatomiques et aussi le fait d'une affection à hérédité dominante, (Pautrier). Comme Recklinghausen, le syndrome cutané d'Elhers-Danlos se compose de tumeurs molluscoïdes retrouvées dans le cas du malade de Margarot et Coll, associées à des troubles d'arriérations mentales et à diverses malformations du cœur, des dents, de la colonne vertébrale, des pieds, et à des troubles rappelant un syndrome homogéno-hémophilique (Daulus).

L'examen histologique montre une atrophie de l'épiderme avec une hypertrophie du système élastique et un épaississement du tissu conjonctif. Il semble que par ces associations ou ces points de contact, l'on soit autorisé à placer ce syndrome d'Elhers-Danlos dans le même groupe des affections caractérisées par des malformations congénitales ; à côté des maladies dystrophiques héréditaires et familiales et plus spécialement semble-t-il, de la maladie de Recklinghausen (Margarot).

Pour Dubreuilh, le trouble serait d'origine mésenchymateuse ; Lévy-Coblentz et Schulmann croient aussi que l'origine de la monstruosité est dans le mésenchyme et non dans l'ectoderme, touchant à la fois l'appareil hématopoïétique et le tissu élastique.

Ce syndrome que nous venons de décrire nous fait pénétrer dans un groupe nouveau que Giraud et Bert ont nommé « dystrophies locomotrices familiales avec hyperlaxité ligamentaire » et dans lequel on décrit avec le syndrome d'Elhers-Danlos, la maladie d'Oppenheim, la maladie de Lobstein, et la maladie de Morquio.

Ce groupement s'appuie sur des considérations symptomatiques, et bien que les tableaux cliniques diffèrent passablement, nous n'hésitons pas à apparenter ces affections non seulement à la neuro-fibromatose, comme nous l'avons vu (Margarot), mais encore à d'autres affections d'une grande richesse symptomatique: la *maladie de Freidreich*, et l'*hérédo-ataxie cérébelleuse de Pierre Marie*; ces deux dernières maladies ayant été groupées en 1935 par Guillaumin, sous le terme général « d'hérédo-dégénération spino-cérébelleuse ».

Nous arrivons là au terme de notre circuit, lorsque nous démontrons l'unité dysplasique de ces maladies : toutes des dysplasies mésodermiques congénitales : maladies familiales à hérédité dominante, qui se caractérisent :

Le syndrome d'Elhers-Danlos par une dystrophie dermo-ligamentaire ;

La maladie d'Oppenheim par une dystrophie myo-ligamentaire.

Le syndrome de Lobstein par une dystrophie ostéo-ligamentaire.

Le syndrome de Van den Høwe par une dystrophie ostéo-ligamentaire.

La maladie de Morquio, par une dystrophie ostéo-ligamentaire.

Remarquons ces affections un peu en détail. Il est intéressant de remarquer que le derme, la sclérotique, les muscles, les ligaments articulaires, les os, dérivent tous de l'évolution du feuillet mésenchymateux : alors que dans les syndromes précédemment décrits, non seulement le mésenchyme était intéressé, mais aussi l'ectoderme et parfois l'endoderme.

d) Le syndrome décrit par Lobstein est caractérisé par une fragilité osseuse importante qui se traduit par de

nombreuses fractures survenant dès le jeune âge : à la radio, on découvre une gracilité, une transparence anormale des os, ceux-ci sont déformés comme ceux du crâne d'ailleurs ; l'hyperlaxité ligamentaire est toujours associée à la fragilité osseuse, et enfin un troisième symptôme caractéristique qui permet de diagnostiquer les formes frustes : c'est la couleur bleue ardoisée des sclérotiques.

e) *Le syndrome de Van den Hœwe et de Klein* est une simple forme mono-symptomatique de la maladie de Lönstein. Ce sont deux maladies familiales à hérédité dominante (Touraine). Dans le cas de Giraud et Bert, il existait un syndrome oculo-sympathique et les troubles trophiques chez un malade atteint de maladie de Morquio, qui leur fait rapprocher ces deux affections. En effet :

f) *La maladie de Morquio*, d'étiologie familiale et héréditaire, est caractérisée à l'origine, par une hyperlaxité articulaire, par une diminution de la résistance ligamentaire associée à un effondrement dû aux pressions anormales ; et enfin par des déformations ostéo-articulaires et des attitudes vicieuses permanentes.

L'hyperlaxité ligamentaire se retrouve dans la :

g) *Maladie d'Oppenheim*, ce n'est pas une dystrophie uniquement liée au muscle. Mais une insuffisance primitive de l'appareil musculo-tendino-ligamentaire (Bert). C'est d'ailleurs une affection d'origine congénitale et familiale (Abie, Sorgente), on a décrit aussi une infiltration par œdème dur et blanc ; signe que l'on retrouve dans le syndrome d'Elhers-Danlos. Il paraît exister des manifestations frustes de cette dystrophie consistant en une propension anormale aux luxations (Margarot), ou encore certaines déformations idiopathiques.

Le tableau de Giraud et Bert indique bien les points communs entre ces différents syndromes :

	MORQUIO	LOBSTEIN	OPPENHEIM	DANLOS
Etiologie . .	familiale	id.	id.	id.
Déformation	scoliose	id.	id.	id.
Ligaments . .	hyperlaxité	id.	id.	id.
Os	décalcifica- tion sans fragilité	extrême fragilité		
Muscle		contracture musculaire diminuée	id.	id.
Peau			œdème dur et blanc	hyperélasti- cité, œdème et acrocya- nose
Organes des sens	exophtalmie	sclérotique bleue. Surdité		

(GIRAUD et BERT).

CONCLUSIONS

Nous avons étudié un certain nombre d'affections depuis la maladie de Bourneville jusqu'à la maladie d'Oppenheim en passant par la maladie de Recklinghausen et bien d'autres encore, qui ont un certain nombre de caractères communs, par lesquels nous pouvons les rapprocher, et en grouper un certain nombre en une famille à laquelle Van Bogaert a donné le nom de « dysplasie ectodermique congénital ». D'autres, en un groupe différent des maladies familiales avec hyperlaxité, que Giraud et Bert veulent considérer comme des « dysplasies mésodermiques congénitales ».

Ces deux termes se définissent suffisamment par eux-mêmes. Il nous semble qu'il y ait une chaîne sans fin de formes classiques, puis de cas frustes ou associés permettant de passer de l'une à l'autre de ces maladies, la seule caractéristique commune restant la dysplasie, qui atteint soit un feuillet embryonnaire, soit un autre, soit encore plusieurs, comme une flamme lèche le bois au hasard du vent, et en fait, nous ne pouvons qu'avouer notre ignorance et sur la systématisation de ces lésions et sur les facteurs déterminant ces dysplasies. Les auteurs invoquant le traumatisme ou l'hérédo-spécificité.

Il faut bien reconnaître que nous ignorons tout de l'étiologie précise de ces génodermatoses. Seule l'étude de l'hé-

rédité, qui nous permet de prévoir dans une certaine mesure ceux qui seront atteints, peut rester un guide, dans une thérapeutique qui sera purement préventive et symptomatique, et c'est à ce titre préventif que le médecin doit intervenir.

Nous terminons par un tableau général des « affections dysplasiques congénitales ».

AFFECTIONS DYSPLASIQUES CONGENITALES

I. Dystrophies et dégénérescences atteignant l'ectoderme :

a) Dystrophies ectodermiques avec manifestations nerveuses

Idiotie xérodermique de Sanctis-Cacchione.

Kératose palmo-plantaire héréditaire-familiale.

Ictyose congénitale généralisée avec arriération mentale et épilepsie.

b) Syndromes hérédito-dégénératifs :

Maladie de Friedreich.

Héréditaire-ataxie cérébelleuse de Pierre Marie.

II. Dysplasies neuro-méso-ectodermiques congénitales :

— Maladie de Bourneville.

— Maladie de Von Hippel Lindau.

— Maladie de Recklinghausen.

Pachydermie naevique.

Névrome plexiforme.

III. Dystrophies mésodermiques :

Dermatolysis ou cutis laxa.

*Dystrophies locomotrices familiales avec hyperlaxité
ligamentaire :*

Syndrome d'Elhers-Danlos.

Maladie de Lobstein.

Maladie de Morquio.

Maladie d'Oppenheim.

Syndromes frustes.

BIBLIOGRAPHIE

MANIFESTATIONS NERVEUSES

- ALVES GARCIA. — Travail de la Faculté de Minasgeraes, 1937. Neurinomes centraes et periphericos.
- ALZEIMER, EINIGE. — Über die anatomischen grundlagen der idiotie *Gauff's centralblat* 1904, p. 497.
- BARONE. — Spotra un caso di glioma polimorfo associato a sclerosi tubérosa. *Clin. Med. Ital.*, sept. 1932, t. 63, p. 844.
- BAUMANN. — Beitrag zur kenntnis der ghome und neurogliome. *Tubinger 1887 et ziegler's Beitrage* 1888, t. 2, p. 500.
- BAU PRUSSAKOW. — Ueber einen fall von tuberoser hirnsklerose mit neiz hanteveränderungen und benignem verlauf. *Ztschr. f. D. ges Neurol. U. Psychiatre.*, 1933, t. 145, p. 275.
- BERNARDINI. — Ipertroffia cerebrale e idiotismo. *Riv. Esp. di frenetria et di med. legal*, 1887, p. 157.
- BERWKITZ et RIGLER. — Tuberos sclerosis diagnose with cerebrale pneumography. *Arch. Neurol. a Psych.*, 1935, t. 34, p. 833.
- BIELCHOWSKI et ROSE. — Zer kenntnis der zentralen verander ungen bibei Recklinghausen scher krankheit. *Journal. f. Neurol. und Psych.*, 1, 927, 35, 42.
- BIELCHOWSKI et FREUND. — Ueber veränderungen dei striatum bei tuberoser sclerose und deren beziehungen zur der befunden biandren erkrankungen deises hirnteib. *J. f. Psych. und. Neur.*, 1918, 24, 20.
- BOLSI. — D. Contributi all istologica pathologica cerebrale della sclerosi tuberosa. *Riv. di pat. nerv. et Neur.*, 1928, p. 656.
- BREMER. — Ueber tuberos hirn sclerose mit bedeutenden anomalien und gebiss und inn durch bruch der zahne. *Acta med. scandin.*, 1934, t. 84, p. 90.
- BRUCKEER. — Tuberos sclerose. *Arch. f. Psych u. Neur.*, bd 12, p. 3.
- CAMPELL. — Cerebrale sclerosis. *Brain* 1905, t. 28, p. 367.
- DE JONG. — Tuberos sclerosis encephalography. *Jour. Pediatr.*, 1936, t. 9, p. 203.

- DICKSON. — Certain intracranial tumors variability and multiplicity *Brit. Med. jour.* 1933, T. 2, p. 1014.
- DOBSON. — A case of epilepsie idioty associated with tuberous sclerosis of brain, *Lancet*, 1906, T. 2, p. 1583.
- FATTOVICH. — Anatomie pathology study of sclerosis tuberosis. *Gior. Cutanero di sc. med.*, 14 fév. 1940.
- FERIZ. — Ein bitrag zur histopathology der tubérose sclérosis. *Virchow's arc. f. path. anat.* 1930, T. 278, p. 290.
- FERRARO. — Tuberos sclérosis. *Psychiatrie kuort*, 1936, T. 10, p. 365.
- FURSTNET. — Ueber gliose in hirnkide, d'après le compte rendu de la *Deutsch Med. Wqch.*, 1864, p. 588.
- STHULINGER. — Ueber gliose und Hohlenbildungen der hirnsclérose. *Arch. f. pschy.*, 1888, Bdxv.
- GAMPER. — kenntis der zentralen veranderanguen bei morbus Recklinghausen, *Z tschr f. d. ges eurol. u psych.*, 1928, T. 39.
- GLOBUS. — Sclérose tubéreuse et neurinome central. *Req. neurol.*, p. 1, T. 2.
— Article sur les malformations cytologiques et pathologiques du système nerveux. *Rev. neurol.*, 1932, p. 1150.
- SELINSKI. — Tuberous sclerosis in an infant. *American journ. dis. child.*, 1935, t. 14, p. 325.
— Der neuro-spongioblastome und gehirn ggeschwultst bei disseminierter neuro spongioblastose. *Ztsch. f. d. ess. Neurol.*, 1932, T. 140, p. 1.
- HARTDEGEN. — Ein fall von multipler verhartung de grossirns nebst histolozich eigen artigen Harter geschwulsten der seitenventriken. *Arch. F. psychol.*, 1880. T. 11, p. 117.
- HOLLMANN. — Tubérose sklérose und hirntumor. *Ztschr f. d. ges. Neur. u. psych.*, 1937, T. 156, p. 157.
- HORNOWSKI et TUDZKI. — Sur la sclérose tubéreuse cérébrale. *En-céphale*, 10 déc. 1910, p. 435.
- JACOBUS. — Ein fall von hypertrophische tuberoser sclérosen mit multiple niven gesch wulter kombirent. *Nord. med. arch.*, 1903, n° 2.
- JACOBSON. — Tifalde of difus periencephalitis of disseminated hirn sklérose. *Hospital. stidende*, 1894.
- JAKOB. — Zur patjologie der epilepsie. *Zeit f. d. g. neur. u. psych.*, 1914, p. 151.
- JOSEPHY. — Zur pathologie der tuberosen sclérosen. *Zeit. f. d. g. neur. u. psych.*, 1921.

- LEY. — Sur la sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales.
Jour. belge de Neur. et psych., 1931, p. 484; 1933, p. 679.
- LIERMITTE, VOGT. — Cas avec spongioblastose paraventriculaire.
Rev. Neur., 1935, p. 109.
- LIEBERT. — Cas de sclérose tubéreuse.
Elgin. state Hospital, papeur., p. 219, janvier 1939.
- MASSON. — *Annate d'Anato-palho.*, Paris 1926.
- MATTIROLO. — Note sur un cas de sclérose tubéreuse. *Minerva med.*
1926, T. 6, p. 289.
- MOSBACHER. — Beitrag zur symptomatologie der abortiven for-
men von Recklinghausen krankheit.
Psych. Neur. Wosh., 1927, T. 29, p. 42
- MYSLIVEK. — Un cas de sclérose tubéreuse du cerveau. *Rev. neurol.*
et psych., 1929, T. 26, p. 261.
- NAITO. — Ein beitrag zur pathologischen anatomie der tuberosen
sklérose.
Arch. f. psych., 1923, T. 60, p. 545
- NITSH. — Augenhinter grund befund bei tuberosen hirnsklérose.
Eit. f. augen., 1927, T. 62, p. 73.
- PASCALINI. — Contribution à l'histo-pathologie de la sclérose tu-
béreuse. *Jour. di psych. et di neuro-path.*, 1933, T. 61,
p. 33.
- PELIZZI. — Etude clinique et anatomo-pathologique de l'idiotie.
Annale de Frenatria, 1900.
- PENNACHIETTI. — Etude anatomo-pathologique de la sclérose tu-
béreuse et de gliomes du cerveau.
Annale di Frenatria, 1936, T. 15, p. 121.
- PERUSINI. — Sur un cas de sclérose tubéreuse hypertrophique.
Monaschrift fur psych. u. Neur., 1905, Bd. 17, heft. 24.
- PHILIP. — *Rev. Neur.*, 1900, p. 356.
- RINTELEN. — Frindusveränderungen bei tuberoser hirn sklerose.
Ztchr f. augench., 1935, T. 88, p. 15.
- RUGGIERI. — Etude de quatre cas avec encéphalographie. *Pediatra*
déc. 1939, T. 47.
- SACHS. — *J. of neur. and mental disease*, 1892, t. 18, p. 603.
- SAILER. — *J. of neur. and mental disease*, 1895, p. 402.
- SCHEINKER. — Beitrag zur frage der diffusen sklérose. *Dtsch.*
ztsh. f. ntvenhkl., 1936, T. 19, p. 253.
- SCHELTELMA. — Cas de sclérose tubéreuse. *Genscka*, 1927. T. 5 ;
p. 1205.
- SCHOB. — Beitrag zur kenntnis der netzhauttrumoren bei tubero-
sen sklérose. *Ztsch. f. dg. neur. u. psych.* 1925, T. 95, p. 731
- SCHELMIRE. — *J. am. med. ass.*, 1918.
- SORGER. — Beitrag zur clinique der tuberosen sklerosen. *Ztsch f.*
d. ges. neur. u. psych., 1935, T. 153, pè 798.

- SOUKES, ALAJOUANINE et MATHIEU. — Epilepsie et malformations congénitales de la peau. *Rev. neur.* 1921, T. 37, p. 1127.
- VISINTINI. — Etude histo-pathologique d'un cas de gliome polymorphes associé à la sclérose tubéreuse. *Riv. di. path. Ner.*, oct. 1934, T. 44, p. 282.
- VOGT. — Sur la pathologie et l'anatomie pathologique des formes d'idiotie (sclérose tubéreuse). *Mont. f. psych. u. neur.*, 1927, p. 106.
- Sur le même type de la sclérose tubéreuse, *Zugent schwachsinn*, 1908.
- La sclérose tubéreuse hypertrophique. *Ann. f. kind.*, 1909, p. 369.
- YAKAMOTO. — Sur un cas de sclérose de l'encéphale. *Fukuoka. ikawadaigaku. zasshi*, 1934, T. 27, p. 23.

MANIFESTATIONS CUTANÉES

- BALZER. — Nœvi miliaires telangiectasiques symétriques de la face. *Bull. Soc. fra. dermat. Syphil.*, 1912, p. 82 ; 1913, p. 568.
- BALZER et MENETRIER. — Etude sur un cas d'adénome sébacé. *Arch. de phys.*, 1885.
- BALZER et GRANTOME. — Nouveau cas d'adénomes sébacés de la face. *Arch. de Phys.*, juillet 1886, n° 5, p. 93.
- BIDEL. — Les adénomes sébacés, thèse de Paris, 1901.
- BROCQ. — *Pratique dermatologie*, t. 2, p. 389.
- BROERS. — Adénome sébacé et modification de la peau se produisant avec la sclérose tubéreuse. *Leyden*, 1922.
- BUREAU. — Adénome sébacé type pringle, tumeur de kœnen et sclérose tubéreuse. *Bull. Soc. dermat. et syphili.*, déc. 1940, T. 47.
- BUSCH. — Maladie de Pringle, fibromatose sublinguale, papillomatose cutané et muqueuse molluscum pendulum. *Dermat. zentralb.*, 1931, p. 8, T. 62.
- CAROL. — Adénoma sebaceum. *Nederland tijdschr. v. geensk.*, 1923, T. 67, p. 1811.
- Observation sur un adénome sébacé type Pringle. *Nederl. tijdschr. v. geensk.*, 1921, t. 65, p. 2202.
- CHAMBARD. — Sur un cas d'adénome sébacé. *Ann. dermat. syphil.* 1886, p. 437.
- DARIER. — Précis de dermatologie, C. 33, p. 967.
- Nœvi vasculaires et verruqueux de la face. *Bull. Soc. fr. dermat. syphil.*, 1890,

- Mlle DOBKEVITCH. — Nouvelle pratique dermatologique. T. 6. Adénomes.
- DUWE et VAN BOGAERT. — Adénome sébacé type Pringle. Jour. belge neur. psych., nov. 1933, T. 33, p. 749.
- ECCARD. — Sur les adénomes sébacés. Allgem. zeit. f. psych. bd., 67, p. 631.
- EDEL. — Un cas de maladie de Pringle. Nederl. tijdschr. v. geneesk., 1930, T. 74, p. 4387.
- EITNER. — Wiener klinik wochenschrift, 1911, p. 158.
- ENOKOV. — Identité des adénomes sébacés de la neuro-fibromatose et de la fibromatose sous-linguale. Dermat. wchnschr, 1933, T. 97, p. 106.
- FAILANDER. — Arch. f. dermat., 1905, T. 74.
- FEULARD. — Adénome sébacé et troubles nerveux. Bull. Soc. dermat., 1895, p. 235.
- FLARER. — Contribution à la clinique et à l'histologie des adénomes sébacés. Tumori 1926, T. 12, p. 468.
- FUCHS. — Arch. fur. dermat. 1925, p. 148.
- GRIG. — Cas de nævi associés à des adénomes sébacés. Edimbourg med. jour., 1922.
- HALLOPEAU et LERREDDE. — Sur un cas d'adénomes sébacés à forme scléreuse. Bull. soc. franç. dermat. syphil., Paris, 1921, p. 50.
- HUGEL. — Un cas d'adénome sébacé type Pringle. Bull. Soc. franç. dermat. syphil., 1921.
- JAMESON. — Molluscum fibrosum pendulum et adéno-sébacéum. Brit. Journ. dermat., 1906, p. 379.
- KOLLANIS. — Adénome sébacé de Pringle. Ovosi. hetilap., 88, 1. 23. 1936.
- KOTHE. — Arch. f. dermat., 1903, T. 68.
- KREYENBERG. — Beitrag zur klinik und variationbreite der tuberosen sklerose. Zeit f. d. g. neur. u. psych., 1930, T. 128, p. 236.
- KRISTJANSEN. — Trouble cutané en temps que signe de sclérose tubéreuse. Hospital. std. 1928, T. 71, p. 687.
- KUCHENMEISTER. — Ueber einen fall von Pringlescher krankheit mit veränderungen am augenhintergrund. Dermat. wschr. 1934, T. 99, p. 637.
- KVEIM. — Ueber adenoma sebaceum. Acta dermat. venereol. 1937, T. 18, p. 637.
- LEREDDE. — Traité des maladies de la peau, p. 252.
- LOPES et BOR. — Adénomes sébacées de Pringle. Actas dermo. sif., oct. 1935, p. 24.
- MAYR. — Sur la systématisation des nævi. Arch. F. dermat. U. syph., 1922, T. 140, p. 149.

- MICHELSON. — Adénomes sébacés de la neuro-fibromatose. *Med. dermat. Soc.*, 1937.
- MILIAN. — Moulage n° 2866, *Hop. St-Louis*.
- MIQUEL. — Thèse de Paris, 1936.
- MURERO. — Contribution à l'étude clinique et histologique des adénomes sébacés. *Jour. ital. d. Maladie. Ven.*, Milano, 1924, T. 65, p. 344.
- NICOLETTO. — Forme fruste de nævi de Pringle. *Jour. itali. dermat. syphilis.*, 1931, T. 72, p. 1278.
- NOBL. — Sur un cas de nævus de Pringle chez une neuro-fibromateuse. *Wien. Med. Wschr.*, 1926, p. 914.
- NOVARRO-MARTIN. — Sur un cas de maladie de Pringle. *Actas dermat. sif.*, p. 243, fév. 1939.
- OPPENHEIM. — *Arch. dermat. siph.*, 1, 1 25, 1920.
- OLSON. — *Arch. dermat. syph.*, 1922.
- PAIS. — Maladie de Pringle. *Tumori* 1927, T. 13, p. 273.
- PASINI. — Sur un cas d'adénome sébacé de Pringle. *Jour. Ital. de maladies vénériennes et de la peau*, 1909, fasc. 3.
- PAUTRIER-RØEDERER-LEVU. — Adénome sébacé type Pringle. *Bull. soc. franç. dermat. syph.*, mai 1927, T. 34, p. 263.
- PAYENNEVILLE. — Deux cas d'adénome sébacé symétrique de la face. *Bull. soc. franç. dermat. syph.*, 1925, t. 92, p. 32.
- PELAGATTI. — *Ann. de dermat. syph.*, 1904, p. 983.
- PERIN. — Nouvelle pratique dermatologique : nævi glandulaires.
- POLLAND. — *Dermat. Ztschr.*, 1916, T. 23.
- PRINGLE. — Un cas d'adénomes sébacés congénitaux. *Brit. jour. of dermat.* 1890,
- PURSTSCHER-VENDL BERGER. — Follikel nevus an oberlid bi der Bourneville Pringleston krankheit. *Arch. fur. ophtal.*, 1938, T. 138, p. 388.
- REITMANN. — *Arch. fur. dermat.* 1907.
- RIHOVA. — Adénome sébacé associé à sclérose tubéreuse. *Seska dermat.*, 1935, T. 15, p. 201.
- RIVA. — Contribution à l'étude d'un cas d'adénome sébacé type Pringle. *Tumori* 1922, T. 9, p. 181.
- SATHIER-KENDL. — Un cas de combinaison d'adénomes sébacés. *Ru. and cut. review*, 1921, p. 271.
- SCHUSTER. — Beitrag klinik der tuberosen sklérose. *Zeitung fur. Nerven.*, 1914, T. 50.
- Die beziehugen der sog tubérose sklérose gehirns zur dermat. *Dermat. wichnschr.*, 1913, T. 57, p. 1475.
- SCHWARTZ. — Syndrome neuro-cutané de l'enfance. *Jour. pediat.*, oct. 1933, p. 386.
- SELISKY. — Problème concernant les adénomes sébacées. *Ven. I. : dermat.*, 1929, T 6, p. 22.
- Histologie du nævus, *Ven. I ; dermat* 1937, T. 7, p. 37.

- SILVA. — Adénomes sébacés de Pringle. *Bahia med.* 1937, T. 8, p. 175.
- SKEER. — Adénomes sébacés (Pringle) et maladie de Recklinghausen. *Urol. a. cut. Review.*, fév. 1938, T. 42, p. 110.
- TAYLOR-BARENDT. — Trois cas d'adénomes sébacés dans la même famille. *Brit. jour. of. dermat.*, 1893, p. 360.
- THIBAL. — Thèse Paris, 1888.
- THIBIERGE et RABUT. — Adénomes sébacés symétriques de la face. *Bull. soc. franç. dermat. syph.*, Paris, 1921, T. 38, p. 395.
- TOURAINE et SCEMANA. — Adénomes sébacés symétriques et sclérose tubéreuse. *Bull. soc. franç. dermat. syphl.* 1936, T. 43, p. 1276.
- URBACH et WIEDMANN. — Maladie de Pringle et maladie de Recklinghausen. *Arch. fur. dermat. und. syph.*, 1929, t. 168, p. 334.
- URECHIA-ELEKES. — Epilepsie avec crise d'amaurose produite par une sclérose tubéreuse abortive du lobe occipital. *Art. med.* n° 8. août 1924.
- VIDAL. — Moulages 1165 et 1170. Hôp. St-Louis.
- WATRIN-MEIGNANT, WEILL. — Sclérose tubéreuse de Bourneville et neuro-fibromatose de la face. *Ann. dermat. syphl.*, T. 10, p. 644, août 1939.
- ZAPPERT. — Adénome sébacé de Pringle. *Wien. med. Wchnschr.*, 1926, T. 76, p. 1019.

MANIFESTATIONS VISCERALES

- ABRICOSSOF. — Un cas de rhabdomyome multiple du cœur avec sclérose cérébrale. *Rev. russe méd.*, n° 18, 1908.
- BERG. — Maladie kystique des poumons et sclérose du cerveau. *Acta pediastra*, 26, 16, 30, 1929.
- BENSAUDE. — *Arch. maladies de l'app. digestif*, p. 84, 1911.
- CESARIS-DEMEL. — Sur un cas de rhabdomyome multiple du cœur. *Arch. per. la Sienc Medich*, 1895, p. 139.
- CORNIL et RANVIER. — *Traité d'anat.-pathol.*, 3^e édit., t. 3.
- CORNIL et KISSEL. — Macrogénitosomie précoce. *Rev. Neur.*, 1930, p. 80.
- COOK et MEYER. — Spongioblastome intra-ventriculaire de dimension inhabituelle dans un cas de sclérose tubéreuse. *Journ. neur. and psycho-path.*, 1935, t. 15, p. 320.
- DEMEL. — Sur un cas de rhabdomyome multiple du cœur.
- FARBER. — Rhabdomyome congénital du cœur. *Amer. journ. de pat.*, 1931, p. 107.

- GÖTTLIEB, LAVINE. — Sclérose tubéreuse avec des lésions atypiques des os. *Arch. of neur. and psych.*, 1935, t. 1, p. 379.
- HYMAN. — Association d'hypernéphrome. *Journ. of urol.*, 1922, 8, p. 317.
- KNUD et KRABBE. — Sclérose tubéreuse macro-génitosomie. *Encéphal.*, 1922, p. 281.
- MAC DONALD. — Rare cas de calcification intra-cranien. *Brit. journ. radiol.*, nov. 1935, t. 8, p. 697.
- MONCKEBERG. — Rhabdomyomes multiples. *Munch. und. WO*, 1916.
- NORMAN, TAYLOR. — Diverticule congénital du ventricule gauche du cœur dans un cas d'Epiloia. *J. path. and Bact.*, 50, p. 61, 1940.
- O'FLYNN et MACKAY. — Sclérose tubéreuse avec rhabdomyome du cœur. *Proc. roy. soc. med.*, 1937, t. 31, p. 1063.
- OTTONELLO. — Sclérose cérébrale du cerveau associée à une méningo-encéphalite progressive et à de multiples tumeurs viscérales. *Rassegna di studi psich.*, 1932, t. 21.
- RASO. — Rhabdomyome du cœur et sclérose tubéreuse. *Cervelo*, 1938, t. 17, p. 27.
- STENBUS. — Sur un cas de rhabdomyome du cœur et sclérose tubéreuse. *Virchow's arch.*, 1923, t. 243, p. 33.
- TAVERNARI. — Sclérose tubéreuse de l'encéphale et fibromes viscérales multiples. *J. di psych. e di neur. pat.* 1937, t. 65.
- UGOLOTTI. — Sclérose cérébrale associée à des altérations d'autres organes. *Rev. di path. nerv. e mental.*, 1904, n° 8, p. 361.
- WEBER ZARKER. — Neuro-fibromatose (et considérations sur.). *Journ. méd.*, 1930, 23, 151.

MANIFESTATIONS OCULAIRES

- AUKER, KVEINN. — Sclérose cérébrale et phacomatose rétinienne de Van der Hoeve. *Acta ophal.*, p. 454, 1938.
- BLOCH. — Sclérose tubéreuse et tumeur rétinienne. *Arch. opht.*, janv. 1938, t. 19, p. 34.
- BROUWER, VAN DER HÖVE. — Un quatrième type de phacomatose. *Communication à l'Académie d'Amsterdam*
- GUILLAIN et LA GRANGE. — Phacomatose rétinienne de Van der Hoeve dans un cas de sclérose tubéreuse. *Bull. mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, nov. 1934, p. 1421.
- HORNIKER. — Etude clinique et histologique sur la sclérose tubéreuse. *Ber. u. d. versam. d. deutsch. ophl. gesellsch.*, 1932, t. 49, p. 357.
- HORNIKER, SALOM. — Altérations oculaires dans la sclérose tubéreuse. *Boll. d'ocul.*, 1932, t. 2, p. 497.

- KATS, NELSON. — Aspect clinique et anatomo-pathologique des altérations oculaires dans la sclérose tubéreuse. *Sovets. Vestnik. oftal.*, 1936, t. 9, p. 450.
- MAWAS. — Angiomasose kystique de la rétine. *Presse méd.*, 1931, p. 985.
- MENDES DA COSTA. — *Dermat. woschens.*, bd. 99, 1934.
- MEDECINAS MEXICO. — Avril 1940, t. 20, p. 205.
- MESINGER. — Tumeur rétinienne dans la sclérose tubéreuse. *Arch. oftal.*, juillet 1937, t. 2, p. 26.
- SCHOB.
- SEIDEL. — Un cas de tumeur rétinienne. *Arch. of oftal.*, p. 520, 1938.
- STORCKHEIM, TRAUBE. — Fond d'œil dans la sclérose tubéreuse. *Amer. journ. oftal.*, 1936, t. 19, p. 508.
- SOGA. — *Gikken ganka dasshi*, 1937.
- VAN DER HËVE. — Signes oculaires dans les phacomatoses. *Tr. oftal. soc. u. kingdom.*, 1932, t. 52, p. 380.
- *Bull. soc. ophthal. Paris*, mai 1925, n° 4 bis, p. 211.
- *Journ. belge neur. psych.*, nov. 1933, t. 33, p. 752.
- Maladie des yeux dans la sclérose tubéreuse et la maladie de Recklinghausen. *Trans. oftal. soc., Londres* 1923.
- *Arch. fur oftal.* 1923.
- *Graefe arch.*, p. 880, 105, 1921, t. 3.
- VOGT. — Sentener moulbeertumor der retina bei tuberoser hirnsklérose *Ztschr. f. augenheik.*, 1934, t. 84, p. 18.
- WALSH, KOCH. — Syndrome de sclérose tubéreuse, tumeur rétinienne et adénome sébact. *Proc. stuff. meet. mayo. clin.*, 1938, t. 13, p. 155.

MALADIE HEREDITAIRE ET FAMILIALE

- BABONNEIX. — Maladie de Bourneville, caractère familial et congénital. *Ann. méd. psych.*, t. 15, 1936, p. 102.
- BERG. — Vererbung der tuberosen sklerose dwch zwei bzw drei generationem *Zeitung f. d. g. neurol. u. psych.*, 1913, p. 229.
- BOUWDIJK-BASTIAANSE. — Cene familiale verm van tub. sklerose *Tuang. diss. Utrech*, 1922.
- CAMPIANI. — Trois cas familiaux de maladie de Pringle. *Tumori*, 1923, t. 10, p. 92.
- FABING. — Sclérose tubéreuse et épilepsie chez deux jumeaux. *Brain*, 1934, t. 57, p. 227.
- GARCIN, RENARD, HUGUET, CARON. — Sur un cas héréditaire de sclérose tubéreuse. *Rev. neurol.*, t. 71, janv. 1939, p. 62.
- GILL. — Jumeaux souffrant de manie. *Journ. ment. disca.*, 1882, t. 28, p. 540.

- GROSS, RAAB. — Adénome sébacé de Pringle chez une mère et ses deux enfants. *Arch. dermat. and syphil.*, n° 5, 1933, p. 879.
- HOPWOOD. — Sur cinq cas de sclérose tubéreuse dont un chez deux jumeaux. *Ohio state med. journ.*, 1937, t. 33 p. 277.
- ILLING. — Considérations sur la biologie héréditaire. *Ztscherfeje. f. d. g. K. ges. neur. u. psych.*, p. 240, 1939.
- JONS. — Trois cas d'épiloïa dans une famille. *Med. journ. ostrella.*, mai 1938, p. 857.
- KÖENEN. — Un cas héréditaire et familial de sclérose tubéreuse. *Acta psych.*, 1932, p. 813.
- LEY. — Sclérose tubéreuse sans troubles mentaux avec hérédité similaire dans la descendance. *Journ. belge neurol. psych.*, 1933, t. 33, p. 684.
- LOUSTE, CAILLIAU, DUCOURTIOUX et LOTTE. — Cas familial et néo-formation cutanée. *Bull. Soc. franç. dermat. syphil.*, 1926, p. 630.
- LORTAT, JACOB et GASTINEL. — Adénome sébacé du type Pringle. *Bull. Soc. franç. dermat. syphil.*, 1930, p. 373.
- Mc BROOM et GRAY. — Epilepsie idiopathique chez deux jumeaux. *Arch. neur. path. and.*, 1936, 31, 824.
- MANCA et SARZELLA. — La sclérose tubéreuse chez les enfants. *Pediatrica del med. pratico*, 1936, vol. 11.
- SALOM. — Contribution à l'étude des cas familiaux de sclérose tubéreuse. *Rassegna di studi psych.*, sept. et oct. 1932, p. 945.
- SAVAGE. — Jumeaux souffrant de mélancolie. *Journ. ment. disease*, 1883, t. 28, p. 539.
- VAN BOUWDIJK-BASTTAANSE. — Une forme familiale de la sclérose tubéreuse. *Journ. belge Neurol. psych.*, 1933, t. 33, p. 697.
- *Nederaland tijdschr. u. geneesk.* 1922, p. 248.
- WILSON. — Maladie organique chez deux jumeaux. *Arch. met. und Psych.*, 1929, t. 22, p. 477.
- YAKOVLEV. — Ectodermoses congénitales chez des épileptiques. *Arch. neur. and psych.*, 1931, t. 26, p. 1145.

NOSOGRAPHIE

- AMMERBACHER. — Ueber klein hirveränderungen bei tuberosen sklerose und centralen neuro-fibromatose. *Zeitung neurol.*, vol. 103, p. 113.
- AYALA-SABATUCCI. — Etude d'un cas de neuro-fibromatose centrale. *Zeitung neur. u. psych.*, 1926.
- BABONNEIX, BRISSOT, MISSET, DELSUC. — Maladie de Bourneville associée à des signes de maladie de Recklinghausen. *Anna. med. psych.*, 1936, T. 94, p. 102.

- BERG. — Diagnostic de la sclérose tubéreuse et de la neuro-fibromatose. *Zeitung f. d. g. neur. u. psych.*, 1913, p. 229.
- BERT. — Les syndromes familiaux de fragilité osseuse et de laxité ligamentaire.
Press. méd., avril 1942, p. 290.
- BIELAKOWSKY et GALLUS. — Sur la pathogénie et l'histo-pathogénie de la sclérose tubéreuse.
Jour. fur. psych. und. neur., T. 30, 1924.
- VAN BOGAERT. — Dysplasies neuro-ectodermiques congénitales. *Rev. neur.*, mars 1935, p. 353.
- CAROL. — Sur un cas de maladie de Bourneville et maladie de Recklinghausen.
Arch. fur. dermat. syphil., 1937, T. 175.
- CRITCHLEY. — Earl. sclérose tubéreuse. *Brain* 1932, T. 55 p. 311.
- CROUZON. — Maladies héréditaires et familiales.
- DELMAS-MARSALET. — Sclérose tubéreuse et neuro-fibromatose. *Jour. méd. Bordeaux*, 1939, p. 295.
- FRANCIONI. — Contribution à l'étude de la pathogénie de la sclérose tubéreuse.
Rassegna di studi psych., fév. 1930, T. 19, p. 48.
- FRIDMAN. — Sclérose tubéreuse. *Arch. neur. and. psych.* 1922, p. 614
- GIRAUD et BERT. — Dystrophie osseuse de Morquio.
Rev. neur., 1935.
- GALTIER. — Thèse de Montpellier, 1937. Maladie de Morquio.
- HINTS. — Un cas de maladie de Pringle et de neuro-fibromatose.
Arch. fur. dermat. u. syphil., 1911, p. 277.
- JERVIS. — Sur la nature de la sclérose tubéreuse. *Proc. amér. a. menta. deficiency*, 1936, T. 60, p. 229.
- KURTS. — Sur un cas de sclérose tubéreuse.
Dermat. wehnschr. 1934, T. 98, p. 357.
- LEVY-VALENSI. — Encéphalopaties infantiles. *Nouveau traité de Méd. des enfants*, T. 19, p. 678, 1926.
- MARCHAND. — Maladie de Recklinghausen.
Soc. anat., nov. 1929, Paris.
- MARTET. — Recherche sur la sclérose tubéreuse.
Encéphale 1908, 3, 97.
- MARGAROT. — *Documentaire méd.*, n° 5 mai 1935.
Pachydermie œdémateuse cellulaire.
- MARGAROT, COLL DE CARRERA, DEVEZE. — Hyperlaxité familiale.
Montpellier méd., fév. 1933.
- MIDDLETON. — Dystrophie neuro-ectodermique.
Jour. roy. army med. corps 1938, T. 71, p. 97.
- NOWICKI-ORZECZOWSKI. — La sclérose tubéreuse et la maladie de Recklinghausen considéré comme unité nosologique du point de vue de l'anatomie pathologique.
Neurol. Polska, Warszawa, 1911, p. 548.

- PETERSEN. — Cas de sclérose tubéreuse associé à la maladie de Pringle et à la maladie de Recklinghausen. *Hospitaltid* 1935, p. 883.
- ROGER et ALIEZ. — Les neuro-ectodermoses. *Presse méd.* 1935, T. 43.
- ROGER et MATTEI. — Contribution à l'étude des neuro-ectodermoses. *Bull. mém. soc. méd. Hôp. Paris*, 1923, T. 47, p. 1135.
- ROUSSY et CORNIL. — *Nouveau traité de méd.*, Paris, 1925, fasc. 10, p. 195.
- ROUSSY, LEROUX et OBERLING. — *Précis d'anato-patho.*, Paris, 1935, T. 2, p. 665.
- ROUSSY, LHERMITTE et OBERLING. — La névroglie et ses réactions pathologiques. *Neuro. path.*, T. 1, 1930.
- SHERLOCK. — Les faibles d'esprit. *New-York Macmillan*, 1911, p. 835.
- TOURAINÉ. — L'hérédité en dermatologie. *Arch. Hospitalière*, octobre 1941.
- VIALLEFONT. — Maladie de Von Hippel-Lindau. *Revue d'oto-neuro-ophtal.*, T. 13, 1935.
- ZIMMER. — La diathèse néoplasique dans le système nerveux. La neuro-fibromatose, ses formes héréditaires et familiales. *Monographie sur les tumeurs*, Institut Pasteur, 1936.

ETUDES GENERALES

- ALMIDA-DIAS. — La sclérose tubéreuse. *Lisbos. med.*, juillet 1937, T. 14, p. 407.
- BABONNEIX. — Sur la sclérose tubéreuse. *Rev. neurol.*, juillet 1918, fév. 1939 ; *Encéphale* n° 4, 1911.
- A propos de l'épiloia, *Arch. méd. enfants*, T. 30, 1928.
- BABONNEIX et VOISIN. — Encéphalopathies infantiles in *traité de path. méd. et thérap. appliqué*, T. 25, p. 50, 1922.
- BENDER et PANCE. — *Mschr. psych.* 1932, T. 82, p. 253.
- BERDEZ. — De la sclérose tubéreuse. *Ziegler's pathol. anat.* 1895.
- BIELCHOWSKY et GALLUS. — Sur la sclérose tubéreuse. *J. fur. psych. und neur.*, T. 20, 1913.
- BLOCH et BATES. — Epiloia adénome sébacé et épilepsie. *Internat. clinics*, 1931, p. 218.
- BOLSI. — Un cas de sclérose tubéreuse. *Rassegna di studi. psych.* 1930, T. 19, p. 553.
- BORREMANS, DYCKMANS, VAN BOGAERT. — *J. Belge de neurol.*, n° 10, 1933, p. 713.
- BOURNEVILLE. — Contribution à l'étude de l'idiotie. *Arch. neur.* 1880, p. 69 ; 1897, T. 3 ; 1900, p. 29.

- BOURNEVILLE et BONNAIRE. — Sclérose tubéreuse, *le progrès méd.*, 1887, T. 9, p. 1007.
- BOURNEVILLE et BRISSAUD. — Contribution à l'étude de l'idiotie, 1880, p. 391.
- BRUSCHFELD-WYATT. — Epiloia. *The brit. j. of child. disease*, juillet 1926, p. 178.
- BYCHOWSKI. — Signes cliniques de la sclérose tubéreuse. *Deutsch. Zeitung fur. neurol.*, 1931, T. 120, p. 304.
- COMBY. — Epiloia. *Rev. génér. Arch. enfants*, n° 10, 1927, p. 605.
- CHARDON. — 21 cas d'autopsie avec idiotie. *Echo méd. du Nord*, déc. 1906.
- CREUTZFELDT. — Zur froge der tuberosen sklérose. *Zentralb. f. d. ges. neurol. psych.*, 1932, T. 62, p. 396.
- DALSGAARD. — Sclérose tubéreuse avec aspect radiologique particulier. *Nord méd. tidskr.*, 1935, T. 10, p. 1541.
- DE MONTET. — Recherche sur la sclérose tubéreuse. *Encéphale* 1908, p. 97.
- DESOGUS. — Contribution à l'étude de la sclérose tubéreuse. *Riv. di biol. neuro.*, 1923, p. 426.
- DIURY et EVRARD. — Un cas de sclérose tubéreuse. *J. belge neurol. psych.*, 1933, T. 33, p. 688.
- DRETLE. — Tumeur diffuse du cerveau compliquée de sclérose. *Deutsch. ztschr. fur. neurol. und psych.*, p. 84, janv. 1939.
- FOWLER, CARNEGIE, DICKSON. — *Lancet*, 1910, p. 1351.
- GAVAZZENI. — Un cas de sclérose tubéreuse hypertrophique du cerveau avec idiotie. *Arch. sos. med.*, 1912, n° 10, p. 165.
- JURGENS. — Ueber die aetologie der multipler hirnsklerose. *Berl. klinich. woch.*, 1898, p. 302.
- KAUFFMANN. — Lehrb. spaz. path. anat. 9^e édition, de Gruyter 1932.
- KIKUZAWA et TAKIGAWA. — Un cas de sclérose tubéreuse. *Okoama igakkai zasshi*, 1937, T. 47, p. 1496.
- KIRCH-HERTEL. — Sclérose de l'encéphale. *Central fur. alg. path. anato* 1923, T. 33, p. 65.
- KIRPICZNIK. — Sclérose tubéreuse. *Virchow arch. fur. path. anat.*, 1910, T. 202, p. 358.
- KORNER. — La sclérose tubéreuse. *Munch. med. wchnschr.*, 1924, p. 745.
- KUFS. — Sur un cas de sclérose tubéreuse. Diagnostic clinique et histo-pathologie. *Ztsch. f. d. ges. neurol. u. psych.*, 1933 T 14, p. 562.
- LIND. — Epiloia. *Med. j. ostalia*, 1924, 2, 2090.
- MANOUILOFF. — Un cas de sclérose tubéreuse. *Vratch*, 1901, n° 38 p. 1158.
- ORLOFF. — *Psych. contem.*, juin 1913,

- OVERBOSCH. — Cas de sclérose tubéreuse. *Nederl. Tijdschr. v. geneesk.*, déc. 1926, p. 2632.
- PACHECO-SILVA. — Un cas de sclérose tubéreuse. *Mam. de Hosp. di sugery*, n° 5, 1928.
- POLLAK. — Sclérose multiple congénitale du système nerveux central. *Arch. fur. psych.*, 13.
- Sur la sclérose tubéreuse, *arb. a. d. neurol. A. d. wien. univ.* 1922, T. 24, p. 93.
- POZZI. — Sur un cas de sclérose atrophique granuleuse disséminé. — *Encéphale* 1883, p. 210.
- SCARPATETTI. — *Arch. fur. psych.* 1898, T. 30, p. 537.
- SIMON. — *Rev. mens. des maladies de l'enfance*, 1883, p. 555.
- *Rev. mens. des maladies de l'enfance*, 1884, p. 1.
- STEPHENSON. — Un cas de sclérose tubéreuse. *Tr. amer. neurol. assoc.*, 1937, T. 63, p. 26.
- STEWART et BAUER. — Sclérose tubéreuse. *Arch. path.*, 1932, T. 14, p. 799.
- Un cas de sclérose tubéreuse forme atypique. *Brit. med. Jour.*, 1935, T. 2, p. 60.
- TEDESCHI. — Sclérose tubéreuse cérébro-spinale avec cirrhose du foie. *Riv. scor. di freniat.*, 1932, T. 56, p. 699.
- VAN GEHUCHTEN. — La neuro-fibromatose du système nerveux central. *Bull. de l'Acad. roy. de Med. Belg.*, fév. 1938.
- VEROCAI — Zur kenntnis der neuro-fibrome. *Beitrag. zur path. anat.* Vol. 48, p. 11.
- VON HERRESCHWAND. — Sur un cas de sclérose tubéreuse. *Klin. monatsbl. f. augenh.*, 1929, T. 83, p. 732.
- VON MEDUNA. — Sclérose tubéreuse et gliomes. *Zeitung f. dg. neurol. u. psych.* 1930, T. 29, p. 675.
- DEVRIES. — Sclérose tubéreuse. *Nederl. tijdschr. e. geneesk*, 1923, T. 67, p. 1815.
- YANGER. — *J. of med. amer. assoc.*, 17 oct. 1914, p. 1348.
- YO-KOYAMA. — Cas d'autopsie d'une sclérose tubéreuse du cerveau. *Tr. soc. path. jap.*, 1936, T. 26, p. 556.
-

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
DÉFINITION	13
HISTORIQUE	13
SYMPTOMATOLOGIE	16
<i>Manifestations nerveuses</i>	17
<i>Manifestations viscérales</i>	24
<i>Manifestations cutanées</i>	28
<i>Manifestations oculaires</i>	35
SCLÉROSE TUBÉREUSE: <i>maladie héréditaire et familiale.</i>	39
OBSERVATIONS ET COMMENTAIRES	43
ESSAI NOSOGRAPHIQUE	52
CONCLUSIONS	66
BIBLIOGRAPHIE	69

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

En ma qualité de Censeur de tour
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

La Maladie de Bourneville (Essai nosographique)

par M. BLACHÉ.

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Vu:
Montpellier, le 17 juin 1942

Le Professeur,
MARGAROT.

Montpellier, le 17 juin 1942

Le Doyen,
GIRAUD.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 18 juin 1942

Le Recteur,
SARRAILH.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



